Zusammenfassende Dokumentation

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

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

Secukinumab

Vom 18. Februar 2021

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss ... 3

1. Rechtsgrundlage ... 3
2. Eckpunkte der Entscheidung ... 3
3. Bürokratiekosten ... 19
4. Verfahrensablauf ... 20
5. Beschluss ... 22
6. Anhang ... 34

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger ... 34

B. Bewertungsverfahren ... 42

1. Bewertungsgrundlagen ... 42
2. Bewertungsentscheidung ... 42

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 42

2.2 Nutzenbewertung ... 42

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 43

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 44
2. Ablauf der mündlichen Anhörung ... 48
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen ... 49
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung ... 49
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ... 51

5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH ... 51

5.2 Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH ... 84

5.3 Stellungnahme Janssen-Cilag GmbH ... 89

5.4 Stellungnahme Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA ... 99

5.5 Stellungnahme Amgen GmbH ... 107

5.6 Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG ... 113

5.7 Stellungnahme Almirall Hermal GmbH ... 126

5.8 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. 133
5.9 Stellungnahme UCB Pharma GmbH 139
5.10 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. 145
5.11 Stellungnahme Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH 155
5.12 Stellungnahme Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) 163
D. Anlagen 175
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....175
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 197

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Secukinumab (Cosentyx) ist am 1. Juni 2015 in Deutschland in Verkehr gebracht worden. Am 19. November 2015 hat Secukinumab eine Zulassungserweiterung für die Indikation Psoriasis-Arthritis erhalten, welche 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 wurde. Der G-BA hat für Secukinumab in der Indikation Psoriasis-Arthritis eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durchgeführt und am 2. Juni 2016 einen Beschluss gefasst.

In seiner Sitzung am 16. Juli 2020 hat der G-BA beschlossen, einem Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 5 SGB V wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse stattzugeben.

Die Stattgabe des Antrags ist mit der Maßgabe verbunden worden, dass die erneute Nutzenbewertung auf Grundlage einer dem aktuell allgemein anerkannten Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechenden Datenlage für erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene

krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, durchgeführt wird.

Mit Beschluss vom 16. Juli 2020 wurde der pharmazeutische Unternehmer aufgefordert, innerhalb von drei Monaten nach Zustellung des Bescheides zu Ziffer I. die für die Nutzenbewertung erforderlichen Nachweise nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V vorzulegen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 4 VerfO am 27 August 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2020 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden[1] wurde in der Nutzenbewertung von Secukinumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Secukinumab (Cosentyx) gemäß Fachinformation

Cosentyx, 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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.02.2021):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

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

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 Infliximab oder Ixekizumab 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 Secukinumab vom 2. Juni 2016.
- 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.

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.

Secukinumab ist zugelassen für Patienten, die auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika unzureichend angesprochen 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) <u>Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</u>

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), der Interleukin-17-Inhibitor Ixekizumab sowie der Interleukin-12/23-Inhibitor Ustekinumab, ggf. in Kombination mit Methotrexat, als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt.

[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.

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), sowie der Interleukin-17-Inhibitor Ixekizumab und 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.

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 Secukinumab wie folgt bewertet:

a1) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis.

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

Der erneuten Nutzenbewertung von Secukinumab lag die randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie EXCEED zugrunde, in der Secukinumab gegenüber Adalimumab über einen Zeitraum von 52 Wochen untersucht wurde. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, definiert gemäß der Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis (CASPAR), eingeschlossen. Darüber hinaus sollten bei den Patienten mindestens 3 druckschmerzhafte Gelenke bei der Untersuchung von 78 Gelenken und mindestens 3 geschwollene Gelenke bei der Untersuchung von 76 Gelenken vorliegen. Es wurden ausschließlich Patienten mit der Diagnose einer aktiven Plaque-Psoriasis mit ≥ 1 psoriatischen Plaque von ≥ 2 cm Durchmesser, einer Nagelveränderung oder einer dokumentierten Vorgeschichte einer Plaque-Psoriasis eingeschlossen. Die Symptome der Psoriasis-Arthritis sollten seit mindestens 6 Monaten vor Studienbeginn trotz einer vorherigen Behandlung mit nicht steroidalen Antirheumatika (NSARs) unzureichend kontrolliert sein. Darüber hinaus sollten die Patienten entweder unzureichend auf eine vorherige csDMARD-Therapie angesprochen oder diese wegen Unverträglichkeit abgebrochen haben. Eine Therapie mit einem biologischen DMARD zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis oder Psoriasis vor Studienbeginn war hingegen nicht erlaubt.

Insgesamt wurden 853 Patienten randomisiert einer 52-wöchigen Behandlung mit Secukinumab (300 mg je Gabe; N = 426) oder Adalimumab (40 mg je Gabe; N = 427) jeweils in der Monotherapie zugeteilt. Die Gabe der von der Zulassung ebenfalls umfassten Kombinationstherapie von Secukinumab mit Methotrexat war in der Studie nicht vorgesehen.

In der Studie wurde Secukinumab in einer Dosierung von 300 mg subkutan eingesetzt. Diese Dosierung ist nur für Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zugelassen oder für Patienten, die auf TNF-alpha-Inhibitoren unzureichend ansprechen. Somit erfolgte in der Studie EXCEED nur für Patienten, für die diese Voraussetzungen erfüllt waren, eine zulassungskonforme Secukinumab-Gabe. Für alle anderen Patienten beträgt die empfohlene Dosis laut Fachinformation 150 mg als subkutane Injektion. Die Gabe von Adalimumab entsprach der Zulassung.

Während der Studie sollten die Patienten ihre Therapie mit NSARs in einer seit 2 Wochen vor Randomisierung stabilen Dosis fortführen. Auch für Kortikosteroide war eine Gabe in unveränderter Dosierung vorgesehen, wobei jedoch gemäß den Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers eine Dosisanpassung einer vor Studienbeginn initiierten Kortikosteroidtherapie, sofern medizinisch angezeigt, grundsätzlich möglich war.

Im Anschluss an die 52-wöchige Behandlung wurden die Patienten für 16 Wochen hinsichtlich auftretender Nebenwirkungen nachbeobachtet.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Verbesserung der American-College-of-Rheumatology(ACR)-Kriterien um 20 % (ACR20). Sekundäre Endpunkte waren Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Relevante Patientenpopulation

Die in der Studie EXCEED eingesetzte Secukinumab-Dosierung von 300 mg subkutan ist nur für Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis oder für Patienten, die auf TNF-alpha-Inhibitoren unzureichend ansprechen, zugelassen. Der pharmazeutische Unternehmer legt daher Auswertungen für die Teilpopulation der Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis vor. Patienten, die auf TNF-alpha-Inhibitoren unzureichend ansprechen, waren in der Studie nicht eingeschlossen.

Das Vorliegen einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis definiert der pharmazeutische Unternehmer anhand der beiden Kriterien Body Surface Area (BSA) > 10 % und/oder Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 10. Insgesamt basiert die Auswertung für Patientenpopulation a1) somit auf 211 (24,7 %) der insgesamt 853 Patienten der Studie EXCEED (Secukinumab-Arm: N = 110; Adalimumab-Arm: N = 101). Für Patienten ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis liegen hingegen keine Daten vor.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie EXCEED traten während des Studienzeitraums keine Todesfälle auf.

Morbidität

Minimale Krankheitsaktivität (MDA)

Für den Endpunkt minimale Krankheitsaktivität (MDA) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Hautsymptomatik (PASI 100-Remission, PASI 90- und PASI 75-Response)

Für den Endpunkt Hautsymptomatik erhoben mit dem PASI zeigt sich sowohl in der Remission der Hautsymptomatik (PASI 100) als auch im PASI 90- und PASI 75-Response jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab.

Für den Endpunkt PASI 100 zeigt sich eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter. Da die beobachtete Effektmodifikation jedoch nicht abschließend bewertet werden kann, findet diese bei der Bewertung des Zusatznutzens keine Berücksichtigung.

Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)

Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0 veröffentlicht am 05.11.2020[1]) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei post hoc durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Der pharmazeutische Unternehmer hat auf Nachfrage im Nachgang zur mündlichen Anhörung ergänzend Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite zu allen patientenberichteten Endpunkten nachgereicht, um somit für die aktuelle methodische Diskussion einen datenbasierten Vergleich zwischen den bisher akzeptierten MIDs und der neuen IQWiG 15 %-Responseschwelle für Responderanalysen zu ermöglichen.

Der G-BA hat in der vorliegenden Indikation bereits eine Responseschwelle von ≥ 0,35 Punkten als klinisch relevante Veränderung beim HAQ-DI anerkannt. Daher wird vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion sowohl die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % als auch die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von ≥ 0,35 Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die methodische Diskussion zum weiteren Vorgehen im G-BA ist noch nicht abgeschlossen.

Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus erhoben mit dem HAQ-DI zeigt sich weder für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 0,45 Punkte (dies entspricht 15 % der Skalenspannweite) noch für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 0,35 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

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

Psoriasis-Arthritis-bedingter Schmerz (Schmerz VAS)

Für den Endpunkt Psoriasis-Arthritis-bedingter Schmerz erhoben mittels VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PatGA PASDAS VAS)

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

Fatigue (FACIT-Fatigue)

Für den FACIT-Fatigue hat der G-BA in der vorliegenden Indikation eine Responseschwelle von ≥ 4 Punkten als klinisch relevante Veränderung anerkannt. Analog zum Vorgehen beim HDA-QI wird daher auch diese Responderanalyse neben der Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite in der vorliegenden Bewertung herangezogen.

Für den Endpunkt Fatigue erhoben mit dem FACIT-Fatigue zeigt sich weder für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 7,8 Punkte (dies entspricht 15 % der Skalenspannweite) noch für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Enthesitis (LEI)

Für den Endpunkt Enthesitis erhoben mit dem LEI zeigt sich für die mittlere Veränderung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Daktylitis (LDI)

Für den Endpunkt Daktylitis erhoben mit dem LDI zeigt sich für die mittlere Veränderung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Anzahl druckschmerzhafter Gelenke

Für den Endpunkt Anzahl druckschmerzhafter Gelenke zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Anzahl geschwollener Gelenke

Für den Endpunkt Anzahl geschwollener Gelenke zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

<u>Lebensqualität</u>

Short Form-36 Health Survey (SF-36)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über den SF-36 werden der psychische Summenscore (MCS) und der körperliche Summenscore (PCS) getrennt betrachtet.
Aufgrund des aktuellen methodischen Vorgehens des IQWiG (Methodenpapier 6.0 veröffentlicht am 05.11.20201) hat der pharmazeutische Unternehmer im Nachgang zur mündlichen Anhörung auch hier auf Anfrage zusätzliche Auswertungen mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite nachgereicht, um für die aktuelle methodische Diskussion einen datenbasierten Vergleich zwischen den bisher akzeptierten MIDs und der neuen IQWiG 15 % Responseschwelle für Responderanalysen zu ermöglichen.
Der pharmazeutische Unternehmer hat die Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite für die normierten Werte der Summenscores (MCS und PCS) auf 2 verschiedenen Wegen bestimmt, die er als „Scale in Practice“ und „Theoretical Scale“ bezeichnet. Nach den Ausführungen des IQWiG wird das als „Scale in Practice“ bezeichnete Vorgehen als methodisch sachgerecht erachtet und daher für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die Responseschwellen für die Methode nach „Scale in Practice“ führt zu Responseschwellen von 9,6 Punkten für den MCS und 9,4 Punkten für den PCS.
Es zeigt sich weder für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 9,6 Punkten beim MCS noch für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 9,4 Punkten beim PCS ein statistisch signifikanter Vorteil.

Auf Basis des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 5 Punkten zeigt sich für den psychischen Summenscore (MCS) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab. Eine Relevanzschwelle von ≥ 5 Punkten kann im vorliegenden Fall als hinreichende Annäherung an eine geeignete MID für die Summenskalen des SF-36 akzeptiert werden. Daher wird vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion sowohl die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % als auch die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von ≥ 5 Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die methodische Diskussion zum weiteren Vorgehen im G-BA ist noch nicht abgeschlossen.

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über den DLQI zeigt sich für den Anteil der Patienten mit DLQI 0 oder 1 zu Studienende kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich auf Basis aller Ereignisse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

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

Gesamtbewertung

Der Nutzenbewertung lag die randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie EXCEED zugrunde, in der Secukinumab gegenüber Adalimumab über einen Zeitraum von 52 Wochen verglichen wurde. Die relevante Patientenpopulation umfasst ausschließlich Patienten, die neben der Psoriasis-Arthritis auch eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis aufweisen. Für Patienten ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis legt der pharmazeutische Unternehmer hingegen keine Daten vor.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich nach 52 Wochen im Endpunkt Hautsymptomatik ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab. Für alle weiteren Morbiditätsendpunkte zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich im psychischen Summenscore des SF-36 auf Basis einer Responseschwelle von ≥ 5 Punkten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab gegenüber Adalimumab. Im körperlichen Summenscore des SF-36 sowie anhand der Auswertungen mit einer Responseschwelle von 15 % und anhand des krankheitsspezifischen Lebensqualitätsfragebogens DLQI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für eine Behandlung mit Secukinumab im Vergleich zu einer Therapie mit Adalimumab.

Insgesamt zeigt sich somit ein positiver Effekt von geringem Ausmaß für Secukinumab gegenüber Adalimumab bei Psoriasis-Arthritis-Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis in der Verbesserung der Hautsymptomatik. Dieser Vorteil spiegelt sich auch in einer Verbesserung der Lebensqualität anhand des psychischen Summenscore des SF-36 wider. In den Morbiditätsendpunkten, die die Arthritis-Symptomatik abbilden, sowie bei den Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Die Effekte von Secukinumab werden deshalb als bisher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als gering eingestuft.

In der Gesamtschau lässt sich somit ein geringer Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber einer Behandlung mit Adalimumab bei erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis,

die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, und gleichzeitig eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis aufweisen, ableiten.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis einer randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Studie, in der Secukinumab über einen Zeitraum von 52 Wochen gegenüber Adalimumab untersucht wurde. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft. Unsicherheiten zum Umgang mit fehlenden Angaben zu den Variablen, die für die multiple Imputation verwendet wurden, sowie zur Anzahl der tatsächlich beobachteten Responder, konnten anhand der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Angaben ausgeräumt werden. Dadurch ergibt sich insbesondere für die Ergebnisse zum PASI ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Insgesamt wird daher für die Aussagesicherheit ein Hinweis abgeleitet.

a2) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis.

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für Patienten ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis keine Daten vor, sodass keine Aussagen zum Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden können. 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:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die zu bewertende Patientenpopulation keine Daten vor, sodass keine Aussagen zum Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden können. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des bekannten Wirkstoffes Secukinumab.

Das hier auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse erneut bewertete Anwendungsgebiet lautet: 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.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden drei Patientengruppen unterschieden:

a1) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis.

a2) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis.

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 a1)

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 Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat, bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCT EXCEED vor, in der Secukinumab mit Adalimumab über einen Zeitraum von 52 Wochen verglichen wurde. Die für die Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation umfasst ausschließlich Patienten, die neben der Psoriasis-Arthritis auch eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis aufweisen.

Insgesamt zeigt sich ein positiver Effekt von geringem Ausmaß für Secukinumab gegenüber Adalimumab bei Psoriasis-Arthritis-Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis in der Verbesserung der Hautsymptomatik. Dieser Vorteil spiegelt sich auch in einer Verbesserung der Lebensqualität anhand des psychischen Summenscore des SF-36 wider. In den Endpunkten, die die Arthritis-Symptomatik abbilden, und der Gesamtrate der SUEs oder Abbrüche wegen UEs konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede gezeigt werden.

In der Gesamtschau wird ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber Adalimumab bei erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, und gleichzeitig eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis aufweisen, festgestellt.

Zu Patientenpopulation a2)

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 Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat, bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für Psoriasis-Arthritis-Patienten ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis keine Daten vor, sodass keine Aussagen zum

Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden können. 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 Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat, bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die zu bewertende Patientenpopulation keine Daten vor, sodass keine Aussagen zum Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden können. 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 zum Teil methodisch nicht nachvollziehbar und insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Daher werden den Angaben die Daten aus dem Beschluss des G-BA zu Ixekizumab im Indikationsgebiet Psoriasis-Arthritis aus dem Jahr 2018[3] 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 Cosentyx (Wirkstoff: Secukinumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Dezember 2020):
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_de.pdf

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

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

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

2.4 Therapiekosten

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

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

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs-modus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungs-dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs-tage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Secukinumab	1 x monatlich	12	1	12
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
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).[4]

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/ Behand-lungs-tage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand-lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurch-schnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Secukinumab	150 mg - 300 mg	150 mg - 300 mg	1 x 150 mg - 2 x 150 mg	12	12 x 150 mg - 24 x 150 mg
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
Ustekinumab	45 mg	45 mg	1 x 45 mg	4,3	4,3 x 45 mg

[4] 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	Packungs-größe	Kosten (Apotheken abgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Secukinumab	6 PEN	5.173,49 €	1,77 €	0,00 €	5.171,72 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab	6 ILO	2.804,66 €	1,77 €	156,90 €	2.645,99 €
Certolizumab Pegol	6 ILO	4.827,84 €	1,77 €	272,44 €	4.553,63 €
Etanercept[5]	12 ILO	4.231,41 €	1,77 €	340,54 €	3.889,10 €
Golimumab	3 IFE	5.559,73 €	1,77 €	314,24 €	5.243,72 €
Infliximab[5]	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 €
Ustekinumab	1 ILO	5.258,42 €	1,77 €	297,03 €	4.959,62 €
Abkürzungen: IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze; ILO = Injektionslösung; PEN = Injektionslösung in einem Fertigpen; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

[5] Festbetrag

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 Secukinumab nicht erforderlich.

Zudem sind die Patienten bei einer Therapie mit Adalimumab oder 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 erforderlich[6]. 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 Secukinumab 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.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Secukinumab				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab 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 €

[6] „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
Adalimumab Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab Infliximab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617)[7]	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823)[8]	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 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

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

[7] Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv

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

4. Verfahrensablauf

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

Mit Schreiben vom 2. Juni 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf erneute Nutzenbewertung nach § 35a SGB V gestellt, dem der G-BA mit Beschluss vom 16. Juli 2020 stattgegeben hat.

Anlässlich einer Überprüfung des Therapiestandards im Indikationsgebiet Psoriasis-Arthritis hat der Unterausschuss Arzneimittel in seiner Sitzung am 7. Juli 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie angepasst.

Am 27. August 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 4 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Secukinumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. August 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Secukinumab beauftragt.

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

Die mündliche Anhörung fand am 11. Januar 2021 statt.

Mit Schreiben vom 12. Januar 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. Januar 2021 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 9. Februar 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	7. Juli 2020	Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	6. Januar 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Januar 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	20. Januar 2021 3. Februar 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	18. Februar 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 18. Februar 2021 (BAnz AT 23.03.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie gefolgt geändert:

Die Anlage XII wird bei dem Wirkstoff Secukinumab in alphabetischer Reihenfolge um die Anwendungsgebiete **Ankylosierende Spondylitis (AS; Morbus Bechterew)** sowie **Psoriasis-Arthritis (PsA)** ergänzt.

In Anlage XII werden die Angaben zu dem Wirkstoff Secukinumab im Anwendungsgebiet Ankylosierende Spondylitis (AS; Morbus Bechterew) gemäß dem Beschluss vom 27.11.2015 in der Änderungsfassung des Beschlusses vom 02.06.2016 (BAnz AT 07.07.2016 B4) wie folgt geändert:

1. Die Angabe „b)“ in Nummer 5, 6 und 8 wird jeweils gestrichen.

In Anlage XII werden die Angaben zu dem Wirkstoff Secukinumab im Anwendungsgebiet Psoriasis-Arthritis (PsA) gemäß dem Beschluss vom 27.11.2015 in der Änderungsfassung des Beschlusses vom 02.06.2016 (BAnz AT 07.07.2016 B4) wie folgt geändert:

2. Nummer 5 Buchstabe a, Nummer 6 Buchstabe a und Nummer 8 Buchstabe a werden aufgehoben.
3. Nach Nummer 4 wird:

   - die Angabe „aktive Psoriasis-Arthritis“ gestrichen;

   - die Angabe „Zugelassene Anwendungsgebiete“ durch die Angabe „Neues Anwendungsgebiet“ ersetzt;

   - die Angabe „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.“ gestrichen.
4. Die bisherige Fußnote 24 wird gestrichen. Die bisherigen Fußnoten 23 bis 28 werden die Fußnoten 15 bis 18.
5. Nach Nummer 8 werden folgende Angaben angefügt:

Secukinumab

Beschluss vom: 18. Februar 2021
In Kraft getreten am: 18. Februar 2021
BAnz AT 08.04.2021 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. November 2015):

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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 18.02.2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

9. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a1) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- 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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Secukinumab gegenüber Adalimumab:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

a2) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- 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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Secukinumab 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 Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:[1]

a1) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Morbidität	↑↑	Vorteil in der Hautsymptomatik
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil im psychischen Summenscore des SF-36
Nebenwirkungen	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede

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

Studie EXCEED: RCT, Vergleich von Secukinumab vs. Adalimumab jeweils in der Monotherapie; Ergebnisse zu Woche 52

[1] Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-80) und dem Addendum (A21-01) sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Secukinumab		Adalimumab		Secukinumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtüberleben					
	110	0 (0)	101	0 (0)	-

Morbidität

Endpunkt	Secukinumab		Adalimumab		Secukinumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)[a]	N	Patienten mit Ereignis n (%)[a]	RR [95 %-KI]; p-Wert[b]
minimale Krankheitsaktivität (MDA)[c]	110	51,0 (46,6)	101	39,9 (39,5)	1,17 [0,85; 1,62]; 0,325
sehr geringe Krankheitsaktivität (VLDA, *ergänzend dargestellt*)[c]	110	16,3 (14,8)	101	15,9 (15,7)	0,94 [0,49; 1,80]; 0,855
Hautsymptomatik					
PASI 100	110	43,8 (39,8)	101	24,5 (24,3)	1,64 [1,08; 2,50]; 0,021
PASI 90	110	78,0 (70,9)	101	45,9 (45,4)	1,56 [1,21; 2,01]; < 0,001
PASI 75	110	98,4 (89,5)	101	67,4 (66,7)	1,34 [1,14; 1,57]; < 0,001
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI, Verbesserung um ≥ 0,45 Punkte; ≙ 15 % der Skalenspannweite)[2]	110	57,8 (52,6)	101	50,8 (50,3)	1,05 [0,80; 1,37]; < 0,749
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI, Verbesserung um ≥ 0,35 Punkte)[2]	110	67,60 (61,45)	101	62,99 (62,37)	0,99 [0,79; 1,23]; < 0,896
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Verbesserung um ≥ 15 mm; ≙ 15 % der Skalenspannweite)	110	58,8 (53,5)	101	60,2 (59,6)	0,90 [0,70; 1,15]; 0,388
Psoriasis-Arthritis-bedingter Schmerz (Schmerz VAS, Verbesserung um	110	74,5 (67,8)	101	71,4 (70,6)	0,96 [0,79; 1,16]; 0,671

[2] Vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion werden hier beide Auswertungen abgebildet.

≥ 15 mm; ≙ 15 % der Skalenspannweite)					
patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PatGA PASDAS VAS, Verbesserung um ≥ 15 mm; ≙ 15 % der Skalenspannweite)	110	87,9 (79,9)	101	78,2 (77,4)	1,03 [0,89; 1,20]; 0,671
Fatigue (FACIT-Fatigue, Verbesserung um ≥ 7,8 Punkte; ≙ 15 % der Skalenspannweite)[2]	110	55,9 (50,8)	101	44,5 (44,1)	1,15 [0,86; 1,55]; 0,351
Fatigue (FACIT-Fatigue, Verbesserung um ≥ 4 Punkte)[2]	110	72,5 (65,9)	101	61,5 (60,9)	1,08 [0,87; 1,34]; 0,469

Endpunkt	**Secukinumab**			**Adalimumab**			**Secukinumab vs. Adalimumab**
	N[d]	Werte Studien-beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW[e] (SE)	N[d]	Werte Studien-beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW[e] (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert[e]
Enthesitis (LEI)[f]	110	1,31 (1,49)	-1,14 (0,09)	100	2,00 (1,93)	-1,21 (0,10)	0,07 [-0,21; 0,35]; 0,620
Daktylitis (LDI)[f]	110	17,64 (49,52)	-19,72 (0,51)	100	19,62 (58,36)	-18,88 (0,56)	-0,85 [-2,34; 0,65]; 0,267
Anzahl druck-schmerzhafter Gelenke[f,g]	110	17,40 (9,96)	-14,92 (0,51)	100	19,70 (12,54)	-14,48 (0,56)	-0,44 [-1,94; 1,06]; 0,564
Anzahl geschwollener Gelenke[f,g]	110	9,27 (6,53)	-8,77 (0,24)	100	10,69 (8,16)	-8,60 (0,26)	-0,17 [-0,87; 0,52]; 0,621

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Secukinumab		Adalimumab		Secukinumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert[b]
SF-36					
Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite[2]					
psychischer Summenscore (MCS, Verbesserung um ≥ 9,6 Punkte)	110	46,1 (41,9)	101	28,8 (28,5)	1,47 [0,99; 2,19]; 0,055
körperlicher Summenscore (PCS, Verbesserung um ≥ 9,4 Punkte)	110	42,8 (39,0)	101	37,9 (37,5)	1,04 [0,73; 1,49]; 0,834
Verbesserung um ≥ 5 Punkte[2]					
psychischer Summenscore (MCS, Verbesserung um ≥ 5 Punkte)	110	68,5 (62,3)	101	45,3 (44,9)	1,39 [1,06; 1,83]; 0,018
körperlicher Summenscore (PCS, Verbesserung um ≥ 5 Punkte)	110	66,9 (60,8)	101	62,1 (61,5)	0,99 [0,79; 1,24]; 0,929

Endpunkt	Secukinumab		Adalimumab		Secukinumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
DLQI (0 oder 1)	110	56,2[b] (51,1)	101	40,3[b] (39,9)	1,28 [0,94; 1,75]; 0,118[c]

Nebenwirkungen

Endpunkt	Secukinumab		Adalimumab		Secukinumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
UEs *(ergänzend dargestellt)*	110	74 (67,3)	101	71 (70,3)	-
SUEs	110	7 (6,4)	101	7 (6,9)	0,92 [0,33; 2,53]; 0,869
Abbruch wegen UEs[h]	110	1 (0,9)	101	3 (3,0)	0,31 [0,03; 2,90]; 0,302
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)	110	62 (56,4)	101	48 (47,5)	1,19 [0,91; 1,54]; 0,203

a Aufgrund der multiplen Imputation fehlender Werte ergibt sich in der Regel keine ganze Anzahl von Patienten mit Ereignis.
b Kombinierung von RR, 95 %-KI und p-Wert jeweils über alle Imputationsdatensätze hinweg mittels der Regel von Rubin.
c Für die Einstufung als MDA-Responder müssen 5 der folgenden 7 Kriterien, für die Einstufung als VLDA-Responder 7 der 7 Kriterien erfüllt sein: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke basierend auf 78 Gelenken ≤ 1; Anzahl geschwollener Gelenke basierend auf 76 Gelenken ≤ 1; PASI-Score ≤ 1 oder BSA ≤ 3 %; Schmerz (VAS) ≤ 15 mm; patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PatGA VAS) ≤ 20 mm; HAQ-DI-Score (körperlicher Funktionsstatus) ≤ 0,5; LEI-Score (Enthesitis) ≤ 1
d Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
e MMRM-Auswertung der ITT-Population mit den Variablen Behandlungsarm, Visite, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Interaktionsterm Behandlungsarm und Visite sowie Interaktionsterm Wert zu Studienbeginn und Visite.
f Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik; negative Effekte (Secukinumab minus Adalimumab) bedeuten einen Vorteil für Secukinumab.
g Anzahl druckschmerzhafter Gelenke basierend auf 78 Gelenken bzw. Anzahl geschwollener Gelenke basierend auf 76 Gelenken.
h Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer korrigierte Daten übermittelt. Demnach ergibt sich für Patienten im Adalimumab-Arm 1 zusätzliches Ereignis, das zum Behandlungsabbruch führte. Ob sich dadurch die Gesamtrate der UEs, die zum Behandlungsabbruch führen, ändert, geht aus der Stellungnahme nicht hervor.

Verwendete Abkürzungen:
BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LDI: Leeds Dactylitis Index; LEI: Leeds Enthesitis Index; MD: Mittelwertdifferenz; MDA: Minimal Disease Activity; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PASDAS: Psoriatic Arthritis Disease Activity Score; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PatGA: Patient's Global Assessment of Disease Activity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF 36: Short Form-36 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; VLDA: Very low Disease Activity

a2) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

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

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

10. 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

11. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Cosentyx (Wirkstoff: Secukinumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Dezember 2020):
https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_de.pdf

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

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

12. 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:	
Secukinumab	10.343,44 € - 20.686,88 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11.510,06 € 180,64 € 11.690,70 €
Certolizumab Pegol Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	19.808,29 € 180,64 € 19.988,93 €
Etanercept Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	16.885,18 € 180,64 € 17.065,82 €
Golimumab Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	20.974,88 € 180,64 € 21.155,52 €
Infliximab Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	16.683,89 € 180,64 € 16.864,53 €
Ixekizumab	18.087,16 €
Ustekinumab Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	21.326,37 € 74,24 € 21.400,61 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 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:	
Secukinumab	10.343,44 € - 20.686,88 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11.510,06 € 180,64 € 11.690,70 €
Certolizumab Pegol Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	19.808,29 € 180,64 € 19.988,93 €
Etanercept Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	16.885,18 € 180,64 € 17.065,82 €
Golimumab Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	20.974,88 € 180,64 € 21.155,52 €
Infliximab Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	16.683,89 € 180,64 € 16.864,53 €
Ixekizumab	18.087,16 €
Ustekinumab Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	21.326,37 € 74,24 € 21.400,61 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 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 18. Februar 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Donnerstag, 8. April 2021
BAnz AT 08.04.2021 B3

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Secukinumab
(Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse [Psoriasis-Arthritis])

Vom 18. Februar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 18. Februar 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die durch die Bekanntmachung vom 18. Februar 2021 (BAnz AT 23.03.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie gefolgt geändert:

Die Anlage XII wird bei dem Wirkstoff Secukinumab in alphabetischer Reihenfolge um die Anwendungsgebiete Ankylosierende Spondylitis (AS; Morbus Bechterew) sowie Psoriasis-Arthritis (PsA) ergänzt.

In Anlage XII werden die Angaben zu dem Wirkstoff Secukinumab im Anwendungsgebiet Ankylosierende Spondylitis (AS; Morbus Bechterew) gemäß dem Beschluss vom 27. November 2015 in der Änderungsfassung des Beschlusses vom 2. Juni 2016 (BAnz AT 07.07.2016 B4) wie folgt geändert:

Die Angabe „b)“ in Nummer 5, 6 und 8 wird jeweils gestrichen.

In Anlage XII werden die Angaben zu dem Wirkstoff Secukinumab im Anwendungsgebiet Psoriasis-Arthritis (PsA) gemäß dem Beschluss vom 27. November 2015 in der Änderungsfassung des Beschlusses vom 2. Juni 2016 (BAnz AT 07.07.2016 B4) wie folgt geändert:

1. Nummer 5 Buchstabe a, Nummer 6 Buchstabe a und Nummer 8 Buchstabe a werden aufgehoben.
2. Nach Nummer 4 wird:
   - die Angabe „aktive Psoriasis-Arthritis“ gestrichen;
   - die Angabe „Zugelassene Anwendungsgebiete“ durch die Angabe „Neues Anwendungsgebiet“ ersetzt;
   - die Angabe „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.“ gestrichen.
3. Die bisherige Fußnote 24 wird gestrichen. Die bisherigen Fußnoten 23 bis 28 werden die Fußnoten 15 bis 18.
4. Nach Nummer 8 werden folgende Angaben angefügt:

   Secukinumab

   Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. November 2015):

   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.

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

   siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

   9. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

      a1) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis.

      Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Secukinumab gegenüber Adalimumab:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

a2) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Secukinumab 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 Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:[1]

a1) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Morbidität	↑ ↑	Vorteil in der Hautsymptomatik
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil im psychischen Summenscore des SF-36
Nebenwirkungen	↔	keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede

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

Studie EXCEED: RCT, Vergleich von Secukinumab vs. Adalimumab jeweils in der Monotherapie; Ergebnisse zu Woche 52

Mortalität

Endpunkt	Secukinumab		Adalimumab		Secukinumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Gesamtüberleben					
	110	0 (0)	101	0 (0)	–

[1] Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-80) und dem Addendum (A21-01) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt	Secukinumab N	Secukinumab Patienten mit Ereignis n (%)[a]	Adalimumab N	Adalimumab Patienten mit Ereignis n (%)[a]	Secukinumab vs. Adalimumab RR [95 %-KI]; p-Wert[b]
minimale Krankheitsaktivität (MDA)[c]	110	51,0 (46,6)	101	39,9 (39,5)	1,17 [0,85; 1,62]; 0,325
sehr geringe Krankheitsaktivität (VLDA, *ergänzend dargestellt*)[c]	110	16,3 (14,8)	101	15,9 (15,7)	0,94 [0,49; 1,80]; 0,855
Hautsymptomatik					
PASI 100	110	43,8 (39,8)	101	24,5 (24,3)	1,64 [1,08; 2,50]; 0,021
PASI 90	110	78,0 (70,9)	101	45,9 (45,4)	1,56 [1,21; 2,01]; < 0,001
PASI 75	110	98,4 (89,5)	101	67,4 (66,7)	1,34 [1,14; 1,57]; < 0,001
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI, Verbesserung um ≥ 0,45 Punkte; ≙ 15 % der Skalenspannweite)[2]	110	57,8 (52,6)	101	50,8 (50,3)	1,05 [0,80; 1,37]; < 0,749
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI, Verbesserung um ≥ 0,35 Punkte)[2]	110	67,60 (61,45)	101	62,99 (62,37)	0,99 [0,79; 1,23]; < 0,896
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Verbesserung um ≥ 15 mm; ≙ 15 % der Skalenspannweite)	110	58,8 (53,5)	101	60,2 (59,6)	0,90 [0,70; 1,15]; 0,388
Psoriasis-Arthritis-bedingter Schmerz (Schmerz VAS, Verbesserung um ≥ 15 mm; ≙ 15 % der Skalenspannweite)	110	74,5 (67,8)	101	71,4 (70,6)	0,96 [0,79; 1,16]; 0,671
patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PatGA PASDAS VAS, Verbesserung um ≥ 15 mm; ≙ 15 % der Skalenspannweite)	110	87,9 (79,9)	101	78,2 (77,4)	1,03 [0,89; 1,20]; 0,671
Fatigue (FACIT-Fatigue, Verbesserung um ≥ 7,8 Punkte; ≙ 15 % der Skalenspannweite)[2]	110	55,9 (50,8)	101	44,5 (44,1)	1,15 [0,86; 1,55]; 0,351
Fatigue (FACIT-Fatigue, Verbesserung um ≥ 4 Punkte)[2]	110	72,5 (65,9)	101	61,5 (60,9)	1,08 [0,87; 1,34]; 0,469

Endpunkt	Secukinumab N[d]	Secukinumab Werte Studienbeginn MW (SD)	Secukinumab Änderung Studienende MW[e] (SE)	Adalimumab N[d]	Adalimumab Werte Studienbeginn MW (SD)	Adalimumab Änderung Studienende MW[e] (SE)	Secukinumab vs. Adalimumab MD [95 %-KI]; p-Wert[e]
Enthesitis (LEI)[f]	110	1,31 (1,49)	−1,14 (0,09)	100	2,00 (1,93)	−1,21 (0,10)	0,07 [−0,21; 0,35]; 0,620
Daktylitis (LDI)[f]	110	17,64 (49,52)	−19,72 (0,51)	100	19,62 (58,36)	−18,88 (0,56)	−0,85 [−2,34; 0,65]; 0,267
Anzahl druckschmerzhafter Gelenke[f, g]	110	17,40 (9,96)	−14,92 (0,51)	100	19,70 (12,54)	−14,48 (0,56)	−0,44 [−1,94; 1,06]; 0,564

[2] Vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion werden hier beide Auswertungen abgebildet.

Endpunkt	Secukinumab			Adalimumab			Secukinumab vs. Adalimumab
	N[d]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW[e] (SE)	N[d]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende MW[e] (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert[e]
Anzahl geschwollener Gelenke[f, g]	110	9,27 (6,53)	–8,77 (0,24)	100	10,69 (8,16)	–8,60 (0,26)	–0,17 [–0,87; 0,52]; 0,621

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Secukinumab		Adalimumab		Secukinumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert[b]
SF-36					
Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite[2]					
psychischer Summenscore (MCS, Verbesserung um ≥ 9,6 Punkte)	110	46,1 (41,9)	101	28,8 (28,5)	1,47 [0,99; 2,19]; 0,055
körperlicher Summenscore (PCS, Verbesserung um ≥ 9,4 Punkte)	110	42,8 (39,0)	101	37,9 (37,5)	1,04 [0,73; 1,49]; 0,834
Verbesserung um ≥ 5 Punkte[2]					
psychischer Summenscore (MCS, Verbesserung um ≥ 5 Punkte)	110	68,5 (62,3)	101	45,3 (44,9)	1,39 [1,06; 1,83]; 0,018
körperlicher Summenscore (PCS, Verbesserung um ≥ 5 Punkte)	110	66,9 (60,8)	101	62,1 (61,5)	0,99 [0,79; 1,24]; 0,929

Endpunkt	Secukinumab		Adalimumab		Secukinumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
DLQI (0 oder 1)	110	56,2[b] (51,1)	101	40,3[b] (39,9)	1,28 [0,94; 1,75]; 0,118[c]

Nebenwirkungen

Endpunkt	Secukinumab		Adalimumab		Secukinumab vs. Adalimumab
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
UEs *(ergänzend dargestellt)*	110	74 (67,3)	101	71 (70,3)	–
SUEs	110	7 (6,4)	101	7 (6,9)	0,92 [0,33; 2,53]; 0,869
Abbruch wegen UEs[h]	110	1 (0,9)	101	3 (3,0)	0,31 [0,03; 2,90]; 0,302
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)	110	62 (56,4)	101	48 (47,5)	1,19 [0,91; 1,54]; 0,203

a Aufgrund der multiplen Imputation fehlender Werte ergibt sich in der Regel keine ganze Anzahl von Patienten mit Ereignis.

b Kombinierung von RR, 95 %-KI und p-Wert jeweils über alle Imputationsdatensätze hinweg mittels der Regel von Rubin.

c Für die Einstufung als MDA-Responder müssen 5 der folgenden 7 Kriterien, für die Einstufung als VLDA-Responder 7 der 7 Kriterien erfüllt sein: Anzahl druckschmerzhafter Gelenke basierend auf 78 Gelenken ≤ 1; Anzahl geschwollener Gelenke basierend auf 76 Gelenken ≤ 1; PASI-Score ≤ 1 oder BSA ≤ 3 %; Schmerz (VAS) ≤ 15 mm; patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PatGA VAS) ≤ 20 mm; HAQ-DI-Score (körperlicher Funktionsstatus) ≤ 0,5; LEI-Score (Enthesitis) ≤ 1

d Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden; die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.

e MMRM-Auswertung der ITT-Population mit den Variablen Behandlungsarm, Visite, Gewicht, Wert zu Studienbeginn, Interaktionsterm Behandlungsarm und Visite sowie Interaktionsterm Wert zu Studienbeginn und Visite.

f Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik; negative Effekte (Secukinumab minus Adalimumab) bedeuten einen Vorteil für Secukinumab.

g Anzahl druckschmerzhafter Gelenke basierend auf 78 Gelenken bzw. Anzahl geschwollener Gelenke basierend auf 76 Gelenken.

h Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer korrigierte Daten übermittelt. Demnach ergibt sich für Patienten im Adalimumab-Arm 1 zusätzliches Ereignis, das zum Behandlungsabbruch führte. Ob sich dadurch die Gesamtrate der UEs, die zum Behandlungsabbruch führen, ändert, geht aus der Stellungnahme nicht hervor.

Verwendete Abkürzungen:

BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LDI: Leeds Dactylitis Index; LEI: Leeds Enthesitis Index; MD: Mittelwertdifferenz; MDA: Minimal Disease Activity; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PASDAS: Psoriatic Arthritis Disease Activity Score; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PatGA: Patient's Global Assessment of Disease Activity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF 36: Short Form-36 Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; VLDA: Very low Disease Activity

a2) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Erläuterungen:

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

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

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	∅	Es liegen keine Daten vor.
Morbidität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	∅	Es liegen keine Daten vor.

Erläuterungen:

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

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

10. 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

11. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Cosentyx (Wirkstoff: Secukinumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Dezember 2020):

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

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

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

12. 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:	
Secukinumab	10 343,44 € – 20 686,88 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11 510,06 € 180,64 € 11 690,70 €
Certolizumab Pegol Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	19 808,29 € 180,64 € 19 988,93 €
Etanercept Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	16 885,18 € 180,64 € 17 065,82 €
Golimumab Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	20 974,88 € 180,64 € 21 155,52 €
Infliximab Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	16 683,89 € 180,64 € 16 864,53 €
Ixekizumab	18 087,16 €
Ustekinumab Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	21 326,37 € 74,24 € 21 400,61 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 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:	
Secukinumab	10 343,44 € – 20 686,88 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11 510,06 € 180,64 € 11 690,70 €
Certolizumab Pegol Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	19 808,29 € 180,64 € 19 988,93 €
Etanercept Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	16 885,18 € 180,64 € 17 065,82 €
Golimumab Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	20 974,88 € 180,64 € 21 155,52 €
Infliximab Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	16 683,89 € 180,64 € 16 864,53 €
Ixekizumab	18 087,16 €
Ustekinumab Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	21 326,37 € 74,24 € 21 400,61 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 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 18. Februar 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 18. Februar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

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

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Dezember 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 29. Januar 2021 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden 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 Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Secukinumab (Neue wissenschaftliche Erkenntnisse (§ 14): Psoriasis-Arthritis)

Steckbrief

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

Fristen

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

Bemerkungen

Erneute Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 VerfO

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-09-01-D-576)

Modul 1
(PDF 304.18 kB)

Modul 2
(PDF 288.53 kB)

Modul 3B
(PDF 958.72 kB)

Modul 3D
(PDF 655.03 kB)

Modul 3E
(PDF 682.88 kB)

Modul 4B
(PDF 5.58 MB)

Modul 4B Anhang 1
(PDF 15.20 MB)

Modul 4B Anhang 2

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Secukinumab (Neue wissenschaftliche Erkenntnisse (§ 14): Psoriasis-Arthriti
(PDF 14.15 MB)

Modul 4D
(PDF 1.42 MB)

Modul 4E
(PDF 3.65 MB)

Modul 4E Anhang 1
(PDF 2.20 MB)

Modul 4E Anhang 2
(PDF 2.24 MB)

Modul 4E Anhang 3
(PDF 2.42 MB)

Modul 4E Anhang 4
(PDF 1.29 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
(PDF 5.17 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Secukinumab (Cosentyx®)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

1. 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 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.
    - der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab 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 01.12.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG
(PDF 639.70 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

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

Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(Word 155.50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.12.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Secukinumab - 2020-09-01-D-576*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 11.01.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.01.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Secukinumab (Neue wissenschaftliche Erkenntnisse (§ 14): Psoriasis-Arthriti
Verfahren vom 01.06.2015 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 15.12.2015 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.03.2017 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.09.2020 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)
Verfahren vom 01.09.2020 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11.01.2020 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

1) **Allgemeine Aspekte**

2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]**

3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens**

4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**

5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

6) **Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Novartis Pharma GmbH	21.12.2020
Lilly Deutschland GmbH	15.12.2020
Janssen-Cilag GmbH	15.12.2020
Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	16.12.2020
Amgen GmbH	18.12.2020
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	18.12.2020
Almirall Hermal GmbH	22.12.2020
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.	22.12.2020
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)	22.12.2020
UCB Pharma GmbH	21.12.2020
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	22.12.2020

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novartis Pharma GmbH						
Kress, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Wasmuth, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Melzer, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Veit, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Lilly Deutschland GmbH						
Russ, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Görgen, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Janssen-Cilag GmbH						
Mielke, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Schulat, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Mandel, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hohmann, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Amgen GmbH						
Stein, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Oberstedt, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Schaser, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bocuk, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Almirall Hermal GmbH						
Dykukha, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Sickold, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.						
Behrens, Hr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
UCB Pharma GmbH						
Keßel, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dombrowsky, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)						
von Kiedrowski, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Augustin, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Bahr, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Henk, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

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

Seit dem 19. November 2015 ist Secukinumab mit dem Handelsnamen Cosentyx® unter anderem zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA), wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist.

Die Novartis Pharma GmbH hat am 27. August 2020 ein Dossier zur erneuten Nutzenbewertung von Secukinumab aufgrund neuer wissenschaftlicher Evidenz eingereicht. Am 01. September 2020 hat das Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V begonnen. Am 01. Dezember 2020 hat das IQWiG die Dossierbewertung zum Auftrag A20-80 als Bericht Nr. 1006 veröffentlicht.

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

1) Patientenrelevanz der PASI75- und PASI90-Response
2) Verzerrungspotenzial PASI-Response
3) Einstufung des Endpunktes Hautsymptomatik (PASI100) in Endpunktkategorie
4) Responderanalysen des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)
5) Ableitung eines Zusatznutzens anhand der mittleren Veränderung des DLQI
6) Effektmodifikation durch das Merkmal Alter für den Endpunkt Hautsymptomatik
7) Anzahl Patienten, die im Vorfeld der Studie eine DMARD-Therapie wegen fehlender Wirksamkeit oder fehlender Verträglichkeit abgebrochen haben
8) Verbrauch
9) Kosten
10) Korrektur von Tabellen

Zusammenfassung

1. Die PASI75- und PASI90-Response sind als relevant für die Nutzenbewertung anzusehen, da sie eine deutliche und für den Patienten klar spürbare Verbesserung der Hautsymptomatik darstellen. Daher sollten sie für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.
2. Es werden ergänzende Ausführungen zur multiplen Imputation und der tatsächlich beobachteten Responder dargestellt. Daraus ergibt sich, dass der Endpunkt PASI mit einem geringen Verzerrungspotenzial zu bewerten ist und somit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet werden kann.
3. Der PASI100 ist der Kategorie schwerwiegend zuzuordnen.
4. Für den Endpunkt SF-36 zeigen sich statistisch signifikante Ergebnisse bei der MCS-5-Punkte Response und ergeben einen Vorteil von Secukinumab gegenüber Adalimumab in der Lebensqualität. Die Responderanalysen sind für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen, so dass sich ein beträchtlicher Zusatznutzen nicht nur durch die Verbesserung der Hautsymptomatik ergibt, sondern auch durch die Verbesserung der Lebensqualität.
5. Die mit dieser Stellungnahme nachgereichten Responderanalysen der DLQI-Einzelfragen zeigen statistisch signifikante Ergebnisse zum Vorteil von Secukinumab gegenüber Adalimumab in der Lebensqualität. Somit lässt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ableiten.
6. Für den Endpunkt Hautsymptomatik ergibt sich ein Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab für alle Patienten unabhängig vom Alter.
7. Die scheinbare Diskrepanz in der Anzahl der Patienten, die im Vorfeld der Studie eine DMARD-Therapie wegen fehlender Wirksamkeit oder fehlender Verträglichkeit abgebrochen haben, lässt sich durch Mehrfachnennungen erklären.
8. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten von Infliximab sollte für das Körpergewicht ein Wert von 85,85 kg herangezogen werden. Bei der Berechnung der Jahres-therapiekosten von Golimumab und Ustekinumab sollten ebenfalls Patienten, die jeweils von der höheren Dosierung profitieren, bei der Berechnung des körpergewichtabhängigen Verbrauchs anteilig berücksichtigt werden.
9. Bei der Herleitung der Jahrestherapiekosten für Etanercept, Infliximab und Methotrexat ist der Herstellerrabatt nicht zu berücksichtigen.
10. Es werden jeweils 3 korrigierte Tabellen in der Haupt- und Sensitivitätsanalyse nachgereicht. Die Korrekturen waren aufgrund von 2 Programmierfehlern des Statistik-Dienstleisters erforderlich. Alle Ergebnistabellen zur Wirksamkeit und Sicherheit wurden erneut überprüft und eine entsprechende Qualitätskontrolle durchgeführt. Es wurden keine weiteren Fehler entdeckt. Die Korrekturen ergeben keine für die Nutzenbewertung relevanten Änderungen, da die beiden Programmierfehler keine Tabellen betreffen, die für die Ableitung des Zusatznutzens maßgeblich sind. Insgesamt ändert sich die Interpretation der Ergebnisse dadurch nicht. Nach Abstimmung mit der Geschäftsstelle des G-BAs werden die Korrekturen im Rahmen dieser Stellungnahme nachgereicht.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 22, PDF S. 31	**Anmerkung: Patientenrelevanz der PASI75- und PASI90-Response** Das IQWiG stellt in der vorliegenden Nutzenbewertung die Endpunkte PASI75- und PASI90-Response nur ergänzend dar. Als Grund für die Nichtberücksichtigung dieser Endpunkte zur Bewertung des Zusatznutzens führt das IQWiG an, dass „der finale PASI-Wert allein keine genaue Auskunft über die Lokalisation der betroffenen Körperstellen“ gibt, „da auch bei einer Reduktion des PASI-Wertes möglicherweise Symptomausprägungen an verschiedenen Körperstellen wie zum Beispiel Kopf oder Genitalbereich verbleiben, deren Betroffenheit von Patientinnen und Patienten als besonders beeinträchtigend empfunden wird“. Die Novartis Pharma GmbH sieht neben der PASI100-Response auch die PASI75- und PASI90-Response als relevant für die Nutzenbewertung an, da sie eine deutliche und für den Patienten klar spürbare Verbesserung der Hautsymptomatik darstellen. Dies wird auch dadurch deutlich, dass die PASI75-Response in der deutschen und europäischen S3-Leitlinien als aktuelles Therapieziel definiert ist (1, 2). Insbesondere hat der G-BA die Relevanz der PASI75- und PASI90-Response in mehreren Beschlüssen bestätigt und einen Zusatznutzen basierend u.a. auf den Endpunkten PASI75- und PASI90-Response anerkannt (3-8). **Vorgeschlagene Änderung:** Neben der PASI100-Response werden auch die PASI75- und PASI90-Response zur Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab herangezogen.	Für den Endpunkt Hautsymptomatik erhoben mit dem PASI zeigt sich sowohl in der Remission der Hautsymptomatik (PASI 100) als auch im PASI 90- und PASI 75-Response jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab. Es zeigt sich somit ein positiver Effekt von geringem Ausmaß für Secukinumab gegenüber Adalimumab bei Psoriasis-Arthritis-Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis in der Verbesserung der Hautsymptomatik.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 25; PDF S. 34	**Anmerkung: Verzerrungspotenzial PASI-Response** Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wurde das Verzerrungspotenzial der PASI-Response vom IQWiG als hoch eingestuft. Das IQWiG begründet dies „aufgrund fehlender Angaben zu den Variablen, die für die multiple Imputation verwendet wurden, sowie wegen fehlender Angaben zur Anzahl der tatsächlich beobachteten Responder in Woche 52“. Die multiple Imputation stellt einen anerkannten Ansatz zur Ersetzung fehlender Werte dar. Im vorliegenden Dossier wurden fehlende Werte zu allen binären Endpunkten bis auf die Gesamtmortalität durch multiple Imputation ersetzt. Um das ITT-Prinzip bestmöglich umzusetzen, wurden hierbei alle verfügbaren Daten verwendet. Die im IQWiG-Bericht geforderten Detailinformationen liefern wir im Folgenden nach. *Im Rahmen des IQWiG-Berichts geforderte methodische Informationen zur multiplen Imputation:* Bei binären Endpunkten, die aus einem oder mehreren stetigen Endpunkten abgeleitet wurden, wurden die jeweils fehlenden stetigen Komponenten imputiert und der binäre Endpunkt aus den vorliegenden und den imputierten Daten neu berechnet. Das bedeutet insbesondere für die fehlenden Werte zum PASI-Response (PASI75-, PASI90-, PASI100-Response, PASI≤3), dass hier der stetige PASI-Score imputiert wurde und das	Unsicherheiten zum Umgang mit fehlenden Angaben zu den Variablen, die für die multiple Imputation verwendet wurden, sowie zur Anzahl der tatsächlich beobachteten Responder, konnten anhand der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Angaben ausgeräumt werden. Dadurch ergibt

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ansprechen aus dem imputierten Score sowie dem zugehörigen Baselinewert abgeleitet wurde. Hierdurch ist sichergestellt, dass die vier PASI-Raten zueinander konsistent sind und z. B. jeder imputierte PASI100-Responder auch imputierter PASI90-Responder ist. Die Imputation erfolgte getrennt nach Studienarm. Dabei wurden alle verfügbaren Werte des jeweiligen Parameters von Baseline bis inklusive Woche 52 sowie das Körpergewicht bei Baseline als Kovariable berücksichtigt. Die Imputation erfolgte mittels Markov-Chain-Monte-Carlo Algorithmus mit 200 Burn-in-Iterationen. Es wurden jeweils 100 Datensätze imputiert. *Im Rahmen des IQWiG-Berichts geforderte Informationen zur Anzahl der tatsächlich beobachteten Responder:* Im Dossier wurde jeweils berichtet, wie viele Werte in jedem Studienarm vollständig vorlagen und bei wie vielen eine oder mehrere Komponenten imputiert wurden. Die vom IQWiG zusätzlich geforderten Angaben zur Anzahl der tatsächlich beobachteten Responder reichen wir mit dieser Stellungnahme nach (Anhang 1). Wie im vorliegenden Dossier beschrieben wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PASI in der EXCEED-Studie als niedrig bewertet, da es auf Studienebene niedrig war, der Endpunkterheber verblindet war, das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt wurde und weder Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vorlagen. **Vorgeschlagene Änderung:** Aus den oben genannten Gründen wird der Endpunkt PASI mit einem geringen Verzerrungspotenzial bewertet. Außerdem liegen mit den nachgereichten methodischen Angaben und der Anzahl der tatsächlich beobachteten	sich insbesondere für die Ergebnisse zum PASI ein niedriges Verzerrungspotenzial.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Responder alle vom IQWiG nachgeforderten Information vor, um das Verzerrungspotenzial als gering einstufen zu können. Hieraus ergibt sich für den beträchtlichen Zusatznutzen ein <u>Hinweis</u> als Ergebnissicherheit.	
S. 37; PDF S. 46	**Anmerkung: Einstufung des Endpunktes Hautsymptomatik (PASI100) in Endpunktkategorie** Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wurde der im Dossier dargestellte Endpunkt PASI100 vom IQWiG der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet. Das IQWiG begründet diese Einschätzung damit, dass „der mittlere PASI-Wert zu Studienbeginn für die Patientinnen und Patienten der berücksichtigten Teilpopulation unterhalb von 20“ lag. Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Teilpopulation umfasst PsA-Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die anhand der EMA-Vorgaben mit einem BSA > 10 % und/oder PASI ≥ 10 selektiert wurden (9). Die Definition der EMA deckt somit die schwere Form der Psoriasis ab. Ein PASI > 20 stellt hingegen kein etabliertes Kriterium für eine schwere Psoriasis dar. Gemäß dem 2016 veröffentlichten Behandlungspfad eignet sich ein PASI ≥ 20 vielmehr zur Abgrenzung der sehr schweren Psoriasis (10). Das IQWiG zieht zur Beurteilung des Schweregrades des Symptoms Plaque Psoriasis nur den mittleren PASI von 16,2 für den Secukinumab-Arm und 15,0 für den Adalimumab-Arm heran. Dies ist nicht sachgerecht und lässt Patienten mit teilweise sehr schwerer	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hautsymptomatik außer Acht. In der Teilpopulation der EXCEED-Studie, die für die Nutzenbewertung herangezogen wurde, lag bei 27 Patienten im Secukinumab-Arm und bei 22 Patienten im Adalimumab-Arm zu Studienbeginn ein PASI von über 20 vor. Das Maximum des PASI lag im Secukinumab-Arm sogar bei 58,4, im Adalimumab-Arm bei 51,6. Wenn diese sehr schweren Fälle mit berücksichtigt werden, so muss insgesamt davon ausgegangen werden, dass der PASI den schwerwiegenden Endpunkten zuzuordnen ist. **Vorgeschlagene Änderung:** Die Hautsymptomatik (PASI100) wird der Endpunktkategorie schwerwiegend zugeordnet.	
S. 23; PDF S. 32	**Anmerkung: Responderanalysen des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)** Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung wurde vom IQWiG ein Zusatznutzen von Secukinumab bezüglich der Hautsymptomatik abgeleitet. Das IQWiG zieht jedoch die Responderanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben anhand des SF-36, nicht heran und leitet dadurch keinen Zusatznutzen von Secukinumab bezüglich der Lebensqualität ab. Das IQWiG begründet dieses Vorgehen damit, dass „ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen [...]“ sollte und verweist auf die Allgemeinen Methoden des Instituts (11). Aus Sicht von Novartis besteht eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit auch in Bezug auf die Lebensqualität. Diese Ergebnisse sollten, wie im Folgenden dargelegt, für die Nutzenbewertung herangezogen werden.	Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über den SF-36 werden der psychische Summenscore (MCS) und der körperliche Summenscore (PCS) getrennt betrachtet. Aufgrund des aktuellen methodischen Vorgehens des IQWiG (Methodenpapier 6.0 veröffentlicht am 05.11.20201) hat der pharmazeutische Unternehmer im Nachgang zur mündlichen Anhörung auch hier auf Anfrage zusätzliche Auswertungen mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite nachgereicht, um für die aktuelle methodische Diskussion einen datenbasierten Vergleich zwischen den bisher akzeptierten MIDs und der neuen IQWiG 15 %

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das IQWiG zieht zur Bewertung der Lebensqualität anhand des SF-36 den psychischen (PCS) und körperlichen Summenscore (MCS) heran. Beim PCS und MCS bewertet das IQWiG die mittleren Veränderungen und leitet aufgrund der statistisch nicht signifikanten Unterschiede keinen Zusatznutzen ab. Die ebenfalls ausgewertete 5-Punkte-Response des PCS und MCS berücksichtigt das IQWiG nicht. Das IQWiG bezieht sich dabei auf das Methodenpapier 6.0, das zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch keine Gültigkeit hatte. Generell soll bei Responderanalysen sichergestellt sein, dass die verwendeten Responsekriterien hinreichend sicher eine spürbare Veränderung darstellen und die Responsekriterien nicht ergebnisgesteuert festgelegt werden. Beide Anforderungen sind im vorliegenden Fall vollständig erfüllt. Für den Endpunkt SF-36 waren die MIDs ≥ 2,5 Punkte sowie ≥ 5 Punkte im SAP präspezifiziert. Nur diese MIDs sind auch im Nutzendossier dargestellt und für die Ableitung des beanspruchten Zusatznutzens in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität herangezogen worden. Die Festlegung der MIDs erfolgte daher nicht post hoc oder ergebnisgesteuert. Der SF-36 ist ein etablierter Fragebogen und eines der am besten untersuchten Instrumente zur Messung der generischen Lebensqualität weltweit. Das Handbuch des SF-36 umfasst ausführliche Ergebnisse und Empfehlungen zum Einsatz des Instruments. Novartis ist mit der im statistischen Analyseplan präspezifizierten Schwelle von 5 Punkten den vom Handbuch empfohlenen Mindest-Schwellen von 3,8 (PCS) und 4,6 (MCS) gefolgt, die auf Basis der verfügbaren Evidenz eine sinnvolle Abwägung zwischen dem	Responseschwelle für Responderanalysen zu ermöglichen. Der pharmazeutische Unternehmer hat die Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite für die normierten Werte der Summenscores (MCS und PCS) auf 2 verschiedenen Wegen bestimmt, die er als „Scale in Practice“ und „Theoretical Scale“ bezeichnet. Nach den Ausführungen des IQWiG wird das als „Scale in Practice“ bezeichnete Vorgehen als methodisch sachgerecht erachtet und daher für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die Responseschwellen für die Methode nach „Scale in Practice“ führt zu Responseschwellen von 9,6 Punkten für den MCS und 9,4 Punkten für den PCS. Es zeigt sich weder für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 9,6 Punkten beim MCS noch für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 9,4 Punkten beim PCS ein statistisch signifikanter Vorteil. Auf Basis des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 5 Punkten zeigt sich für den psychischen Summenscore (MCS) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Risiko eines falsch-positiven Effektes und dem Ignorieren einer wahren relevanten Veränderung darstellen (Seite 177, Kapitel 19 des Handbuchs (12)). Der SF-36 hat in der Nutzenbewertung in Deutschland einen besonderen Stellenwert, da er der vom G-BA präferierte generische Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist. Daher ist es gerade bei diesem Instrument von großer Bedeutung, dass die verfügbare wissenschaftliche Evidenz herangezogen wird und dass die etablierte und empfohlene Responder-Schwelle akzeptiert wird. Eine pauschale Anwendung der 15 %-Schwelle des Methodenpapier 6.0 beim SF-36 könnte dazu führen, dass dieses wichtige Instrument in Zukunft weder zur Feststellung von Vorteilen noch von Nachteilen neuer Therapien in der Nutzenbewertung ausreichend sensitiv ist. Bisher hat der G-BA, den Empfehlungen und der verfügbaren Evidenz folgend, eine präspezifizierte MID von 5 Punkten beim MCS und PCS anerkannt (4, 13). Wie im vorliegenden Dossier dargelegt, zeigt Secukinumab bei der präspezifizierten 5-Punkte-Response des MCS eine statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit im Vergleich zu Adalimumab. Dieses Ergebnis sollte in der Nutzenbewertung herangezogen werden. **Vorgeschlagene Änderung:** Durch die Berücksichtigung der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Ergebnisse bei der MCS-5-Punkte Response ergibt sich ein Vorteil von Secukinumab gegenüber Adalimumab in der Lebensqualität. Somit lässt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen zusätzlich zu der Verbesserung der Hautsymptomatik auch durch die Verbesserung der Lebensqualität ableiten.	Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab. Eine Relevanzschwelle von ≥ 5 Punkten kann im vorliegenden Fall als hinreichende Annäherung an eine geeignete MID für die Summenskalen des SF-36 akzeptiert werden. Daher wird vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion sowohl die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % als auch die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von ≥ 5 Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die methodische Diskussion zum weiteren Vorgehen im G-BA ist noch nicht abgeschlossen.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 34; PDF S. 43	**Anmerkung: Ableitung eines Zusatznutzens anhand der mittleren Veränderung des DLQI** Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung betrachtet das IQWiG für den Endpunkt DLQI nur die Responderanalysen der 0/1-Response. Die mittleren Veränderungen des DLQI werden vom IQWiG für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen. Bei der DLQI-0/1-Response zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Secukinumab und Adalimumab. Somit stellt sich die Frage, ob sich auf Basis des DLQI patientenrelevante Unterschiede bei der hautbezogenen Lebensqualität ergeben. Dies hat Novartis mit zusätzlichen Analysen der Einzelfragen des DLQI genauer untersucht. Für jede der 10 Einzelfragen des DLQI wurde der Anteil an Patienten berechnet, der einen Wert von 0 am Ende der Studie erreicht hat. Zur Beantwortung der Einzelfragen des DQLI, wie zum Beispiel Frage 1: „Wie sehr hat Ihre Haut in den vergangenen 7 Tagen gejuckt, war wund, hat geschmerzt oder gebrannt?“ stehen in der Regel die folgenden alternativen Antworten zur Verfügung (14): • Sehr (3 Punkte) • Ziemlich (2 Punkte) • Ein bisschen (1 Punkt) • Überhaupt nicht (0 Punkte) Ein Wert von 0 entspricht für jede der Fragen einer in Bezug auf die abgefragte Domäne nicht mehr vorhandenen Einschränkung der Lebensqualität. Dieser nicht zu übertreffende Erfolg bei der Behandlung ist zweifellos patientenrelevant. Die Analysen zeigen für die folgenden vier Fragen eine statistisch signifikante Überlegenheit von Secukinumab im	Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über den DLQI zeigt sich für den Anteil der Patienten mit DLQI 0 oder 1 zu Studienende kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vergleich zu Adalimumab bei der Zahl der Patienten mit einem Wert von 0 an Woche 52 (vgl. Anhang 2 und Anlage 1 Tabelle 62.1): • Frage 1: Wie sehr hat Ihre Haut in den vergangenen 7 Tagen **gejuckt**, war **wund**, hat **geschmerzt** oder **gebrannt**? (p=0,025) • Frage 2: Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 7 Tagen **verlegen** oder **befangen** gemacht? (p=0,024) • Frage 4: Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung die **Wahl der Kleidung** beeinflusst, die Sie in den vergangenen 7 Tagen getragen haben? (p=0,002) • Frage 10: Inwieweit war die **Behandlung Ihrer Haut** in den vergangenen 7 Tagen für Sie **mit Problemen verbunden** (z. B. weil die Behandlung Zeit in Anspruch nahm oder dadurch Ihr Haushalt unsauber wurde)? (p=0,031) Diese statistisch signifikanten Einzelergebnisse bestätigen die Patientenrelevanz der statistisch signifikanten Überlegenheit von Secukinumab im Bereich der Lebensqualität. Dies stützt und ergänzt die Ergebnisse zur Überlegenheit von Secukinumab bezüglich der Lebensqualität, die mit Hilfe des SF-36 gezeigt werden konnten. Die Symptomatik Juckreiz und Schmerz, die von der Frage 1 des DLQI abgedeckt wird, wurde zudem vom G-BA bei der Bewertung des Zusatznutzens bei der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis herangezogen (3). **Vorgeschlagene Änderung:** Aufgrund der statistisch signifikanten und klinisch relevanten Ergebnisse der Responderanalysen der DLQI-Einzelfragen ergibt sich ein Vorteil von Secukinumab gegenüber Adalimumab in der Lebensqualität. Somit lässt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen in der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ableiten.	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 6; PDF S.15	**Anmerkung: Effektmodifikation durch das Merkmal Alter für den Endpunkt Hautsymptomatik** Eine Analyse von Subgruppen nach dem Merkmal Alter ist gemäß Verfahrensordnung vorgesehen. Dabei soll vorzugsweise eine präspezifizierte Unterteilung vorgenommen werden. Im statistischen Analyseplan war eine Unterteilung in < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre vorgesehen. Diese Unterteilung basierte nicht auf einer medizinischen Rationale, sondern ist arbiträr, da weder für Secukinumab noch für Adalimumab eine Altersabhängigkeit der Wirkung bekannt ist. Auch die EMA hat im Rahmen der PsA-Zulassungsverfahren keine Altersabhängigkeit der Wirkung von Secukinumab und Adalimumab festgestellt (15, 16). Daher bestehen gemäß der Fachinformation von Secukinumab keine Unterschiede bei Patienten über 65 Jahre (17-19). Im Falle der EXCEED-Studie führte diese Unterteilung zu sehr ungleichen Populationsgrößen. Die Subgruppe der Patienten ≥ 65 Jahre ist mit unter 7 % nicht nur im Verhältnis zu Subgruppe < 65 Jahre sondern auch mit einer Fallzahl von 7 Patienten pro Arm absolut gesehen sehr klein. Das IQWiG merkt in dem Zusammenhang an, dass „für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre [...] keine verwertbaren Daten“ vorlägen. Diese Schlussfolgerung ist nachvollziehbar. Allerdings zieht das IQWiG ungeachtet dieser Schlussfolgerung den auf dieser kleinen Fallzahl beruhenden Interaktionstest heran, um auf eine Effektmodifikation nach dem Merkmal Alter beim Endpunkt PASI100 zu schließen. Das ist nicht sachgerecht und widerspricht der Feststellung, dass die Daten für Patienten ≥ 65 Jahre nicht verwertbar sind. Außerdem spricht die Tatsache, dass man keine endpunktübergreifende	Für den Endpunkt PASI 100 zeigt sich eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter. Da die beobachtete Effektmodifikation jedoch nicht abschließend bewertet werden kann, findet diese bei der Bewertung des Zusatznutzens keine Berücksichtigung.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Effektmodifikation sieht, dagegen, dass sich das Merkmal Alter tatsächlich auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab auswirkt. Somit ist auf Grundlage der Daten nicht von einer Effektmodifikation auszugehen, so dass ein beträchtlicher Zusatznutzen für die gesamte Population gilt. **Vorgeschlagene Änderung:** Für den Endpunkt Hautsymptomatik ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab für alle Patienten unabhängig vom Alter (< 65 Jahre und ≥ 65 Jahre).	
S. 17; PDF S. 26	**Anmerkung: Anzahl Patienten, die im Vorfeld der Studie eine DMARD-Therapie wegen fehlender Wirksamkeit oder fehlender Verträglichkeit abgebrochen haben** Das IQWiG merkt im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung folgendes an: „Die dokumentierte Anzahl der Patientinnen und Patienten, die im Vorfeld der Studie die DMARD-Therapie wegen fehlender Wirksamkeit oder fehlender Verträglichkeit abgebrochen haben (N = 104), übersteigt gemäß Modul 4 B die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die eine vorherige Behandlung mit DMARD dokumentiert wurde (N = 96).“ Die vom IQWiG festgestellte Diskrepanz lässt sich damit erklären, dass bei diesen Angaben Mehrfachnennungen erlaubt waren. Es haben 8 Patienten eine DMARD-Therapie im Vorfeld der Studie sowohl wegen fehlender Wirksamkeit als auch fehlender Verträglichkeit abgebrochen. **Vorgeschlagene Änderung:** keine	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 56; PDF S. 65	**Anmerkung: Verbrauch** Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung setzt das IQWiG für die Berechnung der Dosierung von Infliximab ein Gewicht von 77 kg an. Dieser Wert entspricht dem Körpergewicht eines durchschnittlichen Deutschen nach dem Mikrozensus 2017 (20, 21). Für die Berechnung der Dosierung von Golimumab und Ustekinumab setzt das IQWiG folglich ebenfalls ein Durchschnittsgewicht von 77 kg an und berücksichtigt somit in der Berechnung des körpergewichtsabhängigen Verbrauchs für beide Wirkstoffe ausschließlich die laut Fachinformation empfohlene Dosis für Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 100 kg (20). Patienten mit Psoriasis Arthritis haben ein wesentlich höheres mittleres Körpergewicht als die deutsche Gesamtbevölkerung. Dafür wurden die Angaben zum Körpergewicht von Patienten mit Psoriasis Arthritis aus 13 Studien, die komplett oder teilweise in Deutschland durchgeführt wurden, heranzogen. Basierend auf diesen Gewichtsangaben wurde im vorliegenden Dossier ein mittleres Körpergewicht der Patienten mit Psoriasis Arthritis von 85,85 kg berechnet (22). Dieser Wert spiegelt aus Sicht der Novartis Pharma GmbH den Versorgungsalltag für die Indikation Psoriasis Arthritis somit am besten wider und sollte zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten von Infliximab herangezogen werden. Für die Wirkstoffe Golimumab und Ustekinumab kann näherungsweise der Anteil der Patienten mit Psoriasis Arthritis, die von der höheren Dosis profitieren, bestimmt werden. Zum einen kommen für den Wirkstoff Ustekinumab Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg für eine Behandlung mit der höheren Dosis (90 statt 45 mg) in Frage. Hierzu liegen Daten aus einer großen randomisierten kontrollierten Ustekinumab-Studie vor:	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).

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Daraus ergibt sich ein nicht unwesentlicher Anteil von 29 % der Patienten mit Psoriasis Arthritis, deren Körpergewicht über 100 kg lag (23). Zum anderen kommen für den Wirkstoff Golimumab Patienten mit einem Körpergewicht über 100 kg und keinem ausreichenden Ansprechen nach drei bis vier Dosen Golimumab 50 mg für eine Dosiserhöhung auf 100 mg in Frage. Auch hierzu gibt es Angaben aus klinischen Studien, die im Mittel einen Anteil von 17 % für diese Patientengruppe berichten (24). Folglich sollten nach Ansicht der Novartis Pharma GmbH bei der Berechnung der Jahres-therapiekosten von Golimumab und Ustekinumab ebenfalls Patienten, die jeweils von der höheren Dosierung profitieren, bei der Berechnung des körpergewichtabhängigen Verbrauchs anteilig berücksichtigt werden. **Vorgeschlagene Änderung:** Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten von Infliximab sollte ein Wert von 85,85 kg herangezogen werden. Bei der Berechnung der Jahres-therapiekosten von Golimumab und Ustekinumab sollten ebenfalls Patienten, die jeweils von der höheren Dosierung profitieren, bei der Berechnung des körpergewichtabhängigen Verbrauchs anteilig berücksichtigt werden.	
S. 57; PDF S. 66	**Anmerkung: Kosten** Nach Angaben des IQWiG wird der Herstellerrabatt bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten für die Festbetragsarzneimittel Etanercept, Infliximab und Methotrexat durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht berücksichtigt. Für die Wirkstoffe Etanercept, Infliximab und Methotrexat bestehen Festbeträge der Stufe 1	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(25). Somit entfällt aus Sicht der Novartis Pharma GmbH und gemäß § 130a Abs. 3 SGB V der Herstellerrabatt für nicht-festbetragsgebundene Arzneimittel in Höhe von 6 % bei Methotrexat und in Höhe von 7 % bei Etanercept und Infliximab. Dieser sollte daher nicht bei der Herleitung der Jahrestherapiekosten für Etanercept, Infliximab und Methotrexat berücksichtigt werden. **Vorgeschlagene Änderung:** Bei der Herleitung der Jahrestherapiekosten für Etanercept, Infliximab und Methotrexat ist der Herstellerrabatt nicht zu berücksichtigen.	
	Mit dieser Stellungnahme werden zusätzlich korrigierte Tabellen aus Modul 4B des vorliegenden Dossiers eingereicht. Hierbei handelt es sich um jeweils 3 Tabellen in der Haupt- und Sensitivitätsanalyse. Diese Korrektur ist erforderlich, da der Statistik-Dienstleister bei der Erstellung von Zusatzanalysen, die nach Einreichung des Dossiers durchgeführt wurden, 2 Programmierfehler entdeckt hat. Daraufhin hat Novartis eine Überprüfung aller Ergebnistabellen zur Wirksamkeit und Sicherheit durch den Statistik-Dienstleister veranlasst, der eine entsprechend adäquate Qualitätskontrolle durchgeführt hat (26, 27). Die von der Korrektur betroffenen Tabellen umfassen: o Tabelle 4-168 (Modul 4B, Seite 252) entspricht Tabelle S.1.4 (Anhang 1 zu Modul 4B, Seite 1290) und analog Tabelle S.1.4 (Anhang 2 zu Modul 4B, Seite 1232) o Tabelle 4-169 (Modul 4B, Seite 253) entspricht Tabelle S.1.5 (Anhang 1 zu Modul 4B, Seite 1291) und analog Tabelle S.1.5 (Anhang 2 zu Modul 4B, Seite 1233) o Tabelle 4-31 (Modul 4B, Seite 111) entspricht Tabelle 1.5 (Anhang 1 zu Modul 4B, Seite 44) und analog Tabelle 1.5 (Anhang 2 zu Modul 4B, Seite 42)	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die jeweils korrigierten Werte in der alten und neuen Version der Tabelle sind im Anhang dieses Dokumentes farblich gegenübergestellt (Anhang 3). Zusätzlich sind die korrigierten Tabellen dieser Stellungnahme als separates Dokument beigefügt (Anlage 2 und 3). Zum einen handelte es sich um jeweils zwei Tabellen zu unerwünschten Ereignissen, die zum Studienabbruch führten (Tabelle 4-168 und S1.4 sowie 4-169 und S1.5). Hier wurde ein Ereignis unter Adalimumab versehentlich nicht mitgezählt. Zum anderen betrifft es jeweils eine Tabelle zu den Begleitmedikationen, in denen die Behandlungsdauern der Begleitmedikationen fehlerhaft berechnet wurden (Tabelle 4-31 und 1.5). Hier betreffen die Änderungen den Median, das Minimum und das Maximum der Anwendungszeit der jeweiligen Vortherapie. Nach Abstimmung mit der Geschäftsstelle des G-BAs wurde Novartis gebeten, die Korrekturen im Rahmen der Stellungnahme vorzunehmen. Dies erfolgt nun hiermit. Insgesamt betrachtet ergeben die Korrekturen keine für die Nutzenbewertung relevanten Änderungen, da die beiden Programmierfehler keine Tabellen betreffen, die für die Ableitung des Zusatznutzens maßgeblich sind. Insgesamt ändert sich die Interpretation der Ergebnisse dadurch nicht.	

Literaturverzeichnis

1. Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, et al. S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, Update 2017. 2017.

2. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. Ann Rheum Dis. 2020;79(6):700-12.

3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab vom 27. November 2015. 2015.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesaus-schusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) vom 17. August 2017. 2017.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixekizumab 17. August 2017. 2017.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brodalumab vom 1. März 2018. 2018.

7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Risankizumab vom 22. November 2019. 2019.

8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Guselkumab vom 17. Mai 2018. 2018.

9. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products Indicated for the Treatment of Psoriasis. 2004.

10. von Kiedrowski R, Dirschka T, Kurzen R, Ostendorf H, Petering U, Reinhold M, et al. Aktualisierte Empfehlungen für die ambulante Versorgung von Psoriasis-Patienten - Praxisnaher Behandlungspfad Psoriasis vulgaris. onkoderm e.V; 2016.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 6.0 vom 05.11.2020. 2020.

12. Maruish ME. User’s manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd ed.). Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated. 2011.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Baricitinib vom 21. September 2017. 2017.

14. Novartis. CAIN457F2366: DERMATOLOGISCHER LEBENSQUALITÄTS-FRAGEBOGEN (DLQI) - © AY Finlay, GK Khan, April 1992.

15. European Medicines Agency (EMA). EPAR - Scientific Discussion. Product name: Humira. Procedure number: EMEA/H/C/481/II/22. 2005.

16. European Medicines Agency (EMA). Assessment report - Cosentyx. International non-proprietary name: SECUKINUMAB. Procedure No. EMEA/H/C/003729/II/0001/G. 2015.

17. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 09/2020). 2020.

18. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: 09/2020). 2020.

19. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Cosentyx® 150 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Stand: 09/2020). 2020.

20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Nr. 1006. Secukinumab (Psoriasis-Arthritis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). Stand 27.11.2020. 2020.

21. Statistisches Bundesamt (Destatis). Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017. Erschienen am 2. August 2018. [Zugriff am 18.12.2020]. Abrufbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

22. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Secukinumab (Cosentyx®) Modul 3B - aktive PsA. Stand 26.08.2020 [Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4001/2020-08-26_Modul3B_Secukinumab.pdf.

23. 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, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. Ann Rheum Dis. 2014;73(6):990-9.

24. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. Arthritis Rheum. 2009;60(4):976-86.

25. GKV-Spitzenverband. Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname. Stand 15.12.2020. 2020.

26. Winicker Norimed GmbH. Dokumentation von Validierungsmaßnahmen. 2020.

27. Winicker Norimed GmbH. Zusätzliche Qualitätskontrolle der Analysen zur Studie CAIN457F2366 (EXCEED). 2020.

Anlagen

1. Tabellenband mit Zusatzanalysen zu den Einzelfragen des DLQI
2. Korrigierte Tabellen der Hauptanalyse
3. Korrigierte Tabellen der Sensitivitätsanalyse

Anhang

Anhang 1: Responder

Tabelle: Anzahl der tatsächlich beobachteten Responder

	SEC		ADA	
Endpunkt	**N'**	**n**	**N'**	**n**
HAQ-DI Response (≥ 0,3) / HAQ-DI Response (≥ 0,35)	104	63	80	53
LDI Vorliegen einer Daktylitis	105	5	85	3
LEI Vorliegen einer Enthesitis	105	23	85	18
PASI75-Response	104	95	85	60
Patienten < 65 Jahre	99	90	78	53
Patienten ≥ 65 Jahre	5	5	7	7
PASI90-Response	104	75	85	42
Patienten < 65 Jahre	99	72	78	36
Patienten ≥ 65 Jahre	5	3	7	6
PASI100-Response	104	43	85	24
Patienten < 65 Jahre	99	42	78	19
Patienten ≥ 65 Jahre	5	1	7	5
PASI ≤ 3	104	88	85	56
Patienten < 65 Jahre	99	84	78	49
Patienten ≥ 65 Jahre	5	4	7	7
SPARCC – kein Vorliegen einer Enthesitis	105	76	85	61
ACR20-Response	104	84	80	67
ACR50-Response	104	60	80	48
ACR70-Response	104	34	80	28
DAPSA – geringe Krankheitsaktivität	104	81	80	59
DAPSA – Remission	104	28	80	25
EULAR – geringe Krankheitsaktivität	104	90	80	62

	SEC		ADA	
Endpunkt	**N'**	**n**	**N'**	**n**
EULAR – Remission	104	64	80	49
EULAR – moderate bis gute Response	104	99	80	74
mCPDAI – geringe Krankheitsaktivität	103	29	80	16
Minimal Disease Activity (MDA)	105	49	85	35
Very Low Disease Activity (VLDA)	105	16	85	15
PASDAS – gute Response	103	56	80	42
PASDAS – moderate bis gute Response	103	96	80	73
PsARC-Response	103	96	80	74
DLQI 0/1-Response	105	54	82	36
DLQI-Response Frage 1 (Haut gejuckt, wund, geschmerzt, gebrannt) = 0	105	48	82	26
DLQI-Response Frage 2 (verlegen, befangen wegen Haut) = 0	105	68	82	42
DLQI-Response Frage 3 (Behinderung beim Einkaufen, Haus-/Gartenarbeit) = 0	105	78	82	61
DLQI-Response Frage 4 (Wahl der Kleidung beeinflusst) = 0	105	80	82	49
DLQI-Response Frage 5 (Aktivitäten/Freizeitgestaltung beeinflusst) = 0	105	80	82	58
DLQI-Response Frage 6 (sportliche Aktivität erschwert) = 0	105	81	82	62
DLQI-Response Frage 7+7A (berufliche Tätigkeit/Studium eingeschränkt) = 0	105	89	82	65
DLQI-Response Frage 8 (Probleme mit Partner/Freunden/Verwandten wegen Haut) = 0	105	88	82	60
DLQI-Response Frage 9 (Beeinträchtigung des Liebeslebens) = 0	105	91	82	64
DLQI-Response Frage 10 (Behandlung der Haut war Problem) = 0	105	82	82	55
FACIT-Fatigue 4-Punkte-Response	105	70	82	51
SF-36 MCS-2,5-Punkte-Response	105	76	82	48
SF-36 MCS-5-Punkte-Response	105	67	82	36

	SEC		ADA	
Endpunkt	**N'**	**n**	**N'**	**n**
SF-36 PCS-2,5-Punkte-Response	105	76	82	60
SF-36 PCS-5-Punkte-Response	105	63	82	51

N`: Anzahl der Patienten mit vorhandenem Response-Wert

n: Anzahl Responder

SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; ACR-Response: American College of Rheumatology Response, HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; LDI: Leeds Daktylitis Index; LEI: Leeds Enthesitis Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; DAPSA: Disease Activity in PsA; EULAR: European League Against Rheumatism; mCPDAI: modified Composite Psoriatic Disease Activity Index; MDA: Minimal Disease Activity; VLDA: Very Low Disease Activity; PASDAS: Psoriatic Arthritis Disease Activity Score; PsARC: Psoriatic Arthritis Response Criteria; DLQI: Dermatology Life Quality Index; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; SF-36: Short Form Health Survey 36

Anhang 2: DLQI

Tabelle: Ergebnisse zu den DLQI Einzelfragen: Anteil Patienten mit einem Wert von 0: “überhaupt nicht” oder “betrifft mich nicht” an Woche 52 (aus Anlage 1 Tabelle 62.1)

DLQI Einzelfrage	**Behandlungsgruppen**				
	SEC (N=110)	**ADA (N=101)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Wie sehr hat Ihre Haut in den vergangenen 7 Tagen **gejuckt**, war **wund**, hat **geschmerzt** oder **gebrannt**? N' n (%)	105 50.52 (45.93)	82 30.27 (29.97)	2.02 [1.12; 3.63] 0.019	1.53 [1.06; 2.23] 0.025	0.160 [0.027; 0.292] 0.018
Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 7 Tagen **verlegen** oder **befangen** gemacht? N' n (%)	105 70.59 (64.17)	82 48.91 (48.43)	1.93 [1.09; 3.42] 0.024	1.33 [1.03; 1.71] 0.030	0.157 [0.021; 0.294] 0.024
Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 7 Tagen beim **Einkaufen** oder bei **Haus**- oder **Gartenarbeit** behindert? N' n (%)	105 81.43 (74.03)	82 71.34 (70.63)	1.20 [0.64; 2.25] 0.580	1.05 [0.88; 1.25] 0.598	0.034 [-0.092; 0.160] 0.598
Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung die Wahl der **Kleidung** beeinflusst, die Sie in den vergangenen 7 Tagen getragen haben? N' n (%)	105 83.78 (76.16)	82 56.48 (55.92)	2.52 [1.37; 4.63] 0.003	1.36 [1.10; 1.68] 0.004	0.202 [0.072; 0.333] 0.002
Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Ihre **Aktivitäten mit anderen Menschen** oder Ihre **Freizeitgestaltung** beeinflusst? N' n (%)	105 83.82 (76.20)	82 68.35 (67.67)	1.53 [0.81; 2.88] 0.186	1.13 [0.94; 1.35] 0.192	0.085 [-0.041; 0.212] 0.186
Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung es Ihnen in den vergangenen 7 Tagen erschwert, **sportlich** aktiv zu sein? N' n (%)	105 85.11 (77.37)	82 74.96 (74.22)	1.21 [0.63; 2.33] 0.570	1.04 [0.89; 1.22] 0.606	0.032 [-0.088; 0.152] 0.606
[...] wie sehr ist Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen ein Problem bei Ihrer **beruflichen Tätigkeit** bzw. Ihrem **Studium** gewesen?[a] N' n (%)	105 92.87 (84.43)	82 76.35 (75.59)	1.75 [0.85; 3.58] 0.126	1.12 [0.97; 1.29] 0.132	0.088 [-0.025; 0.201] 0.126

DLQI Einzelfrage	Behandlungsgruppen				
	SEC (N=110)	**ADA (N=101)**	**OR [95% KI] p-Wert**	**RR [95% KI] p-Wert**	**RD [95% KI] p-Wert**
Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Probleme im Umgang mit Ihrem **Partner**, **Ihren Freunden** oder **Verwandten** verursacht? N' n (%)	105 91.25 (82.95)	82 73.84 (73.11)	1.78 [0.90; 3.54] 0.099	1.13 [0.97; 1.32] 0.102	0.098 [-0.017; 0.214] 0.096
Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Ihr **Liebesleben** beeinträchtigt? N' n (%)	105 93.98 (85.44)	82 77.88 (77.11)	1.78 [0.86; 3.70] 0.122	1.11 [0.97; 1.27] 0.142	0.083 [-0.026; 0.193] 0.136
Inwieweit war die **Behandlung** Ihrer Haut in den vergangenen 7 Tagen für Sie mit Problemen verbunden (z. B. weil die Behandlung Zeit in Anspruch nahm oder dadurch Ihr Haushalt unsauber wurde)? N' n (%)	105 85.66 (77.87)	82 64.34 (63.70)	2.04 [1.08; 3.87] 0.028	1.22 [1.01; 1.48] 0.037	0.142 [0.013; 0.270] 0.031

SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N': Anzahl der Patienten mit vorhandenem Response-Wert n (%): Anzahl und Anteil der Responder; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; RD: Risikodifferenz; KI: Konfidenzintervall

a: Frage 7 besteht aus 2 Einzelfragen: Hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen dazu geführt, daß Sie Ihrer beruflichen Tätigkeit nicht nachgehen oder nicht studieren konnten? (Ja/Nein) - Falls „nein“, wie sehr ist Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen ein Problem bei Ihrer beruflichen Tätigkeit bzw. Ihrem Studium gewesen?

Anhang 3: Korrektur von drei Tabellen in Modul 4B

Korrekturen sind in den folgenden Tabellen jeweils der betroffenen Zeile unten angefügt. Die korrigierten Werte sind in **Grün und in Fett** hervorgehoben und die alten Werte durchgestrichen.

Tabelle 4-31 aus Modul 4B: Begleitmedikation (FAS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel
(Entspricht Tabelle 1.5 aus Anhang 1 zu Modul 4B)

	Behandlungsgruppen		
	SEC (N=110)	**ADA (N=101)**	**Gesamt (N=211)**
DMARDs, n (%)	2 (1,8)	3 (3,0)	5 (2,4)
Median; Bereich der Anwendungszeit (Wochen)	3,1; 0,1 - 6,1	0,1; 0,1 - ~~5,7~~	0,1; 0,1 - 6,1
	3,1; 0,1 - 6,1	0,1; 0,1 - **5,1**	0,1; 0,1 - 6,1
csDMARDs, n (%)	2 (1,8)	3 (3,0)	5 (2,4)
Median; Bereich der Anwendungszeit (Wochen)	3,1; 0,1 - 6,1	0,1; 0,1 ~~5,7~~	0,1; 0,1 - 6,1
	3,1; 0,1 - 6,1	0,1; 0,1 - **5,1**	0,1; 0,1 - 6,1
Methotrexat, n (%)	2 (1,8)	2 (2,0)	4 (1,9)
Median; Bereich der Anwendungszeit (Wochen)	3,1; 0,1 - 6,1	~~2,9~~; 0,1 - ~~5,7~~	~~2,9~~; 0,1 - 6,1
	3,1; 0,1 - 6,1	**2,6**; 0,1 - **5,1**	**2,6**; 0,1 - 6,1
bDMARDs, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Median; Bereich der Anwendungszeit (Wochen)	-; - - -	-; - - -	-; - - -
NSAIDs, n (%)	80 (72,7)	67 (66,3)	147 (69,7)
Median; Bereich der Anwendungszeit (Wochen)	~~53,1~~; ~~5,4~~ - 64,9	52,1; ~~2,6~~ - 65,3	~~53,0~~; ~~2,6~~ - 65,3
	53,0; **0,1** - 64,9	52,1; **0,4** - 65,3	**52,3**; **0,1** - 65,3
Psoriasis Medikation , n (%)	6 (5,5)	7 (6,9)	13 (6,2)
Median; Bereich der Anwendungszeit (Wochen)	~~20,3~~; 0,1 - ~~53,9~~	~~17,7~~; 0,1 - 56,1	~~17,7~~; 0,1 - 56,1
	3,2; 0,1 - **23,6**	**4,1**; 0,1 - 56,1	**3,6**; 0,1 - 56,1
Intraartikuläre Kortikosteroide, n (%)	1 (0,9)	1 (1,0)	2 (0,9)
Median; Bereich der Anwendungszeit (Wochen)	~~4,1; 4,1 - 4,1~~	~~19,1; 19,1 - 19,1~~	~~11,6; 4,1 - 19,1~~
	0,1; 0,1 - 0,1	**0,1; 0,1 - 0,1**	**0,1; 0,1 - 0,1**
Systemische Kortikosteroide, n (%)	9 (8,2)	11 (10,9)	20 (9,5)
Median; Bereich der Anwendungszeit (Wochen)	~~53,1; 17,4~~ - 56,1	~~48,4; 3,1~~ - 65,1	~~52,1; 3,1~~ - 65,1
	52,6; 2,1 - 56,1	**3,1; 0,1** - 65,1	**49,6; 0,1** - 65,1
Patienten mit Dosis-Veränderung der systemischen Kortikosteroide während des Studienzeitraums, n (%)	3 (2,7)	6 (5,9)	9 (4,3)

	Behandlungsgruppen		
	SEC (N=110)	**ADA (N=101)**	**Gesamt (N=211)**

SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; SD: Standard deviation (Standardabweichung); N: Anzahl der Patienten gesamt; n (%): Anzahl und Anteil der Patienten mit dem jeweiligen Merkmal; DMARDs: krankheitsmodifizierende Antirheumatika csDMARDs: konventionelle synthetische DMARDs; bDMARDs: biologische DMARDs; NSAIDs: nichtsteroidale Antirheumatika.
a: Medikamente, klassifiziert als csDMARDs: Azathioprin, Chloroquin, Ciclosporin, Gold-Präparate, Hydroxychloroquin, Leflunomid, Mesalazin, Methotrexat, Natrium Aurothiomalat, Sulfasalazin, Truxofol
b: Medikamente klassifiziert als bDMARDs: Denosumab, Infliximab, Tocilizumab
c: Medikamente klassifiziert als DMARDs: csDMARDs, bDMARDs, Apremilast, Tofacitinib
d: Medikamente klassifiziert als Psoriasis-Medikamente: Acitretin, Alpicort A, Apremilast, Belosalic, Betadermic, Betamethason, Betzee S, Calpsor C, Ciclosporin, Clobetasol, Clobetasonbutyrat, Clotrason, Daivobet, Desonid, Desoximetason, Dexamethason, Diflucortolonvalerat, Dimethylfumarat, Diprospan, Dithranol, Fluocinolonacetonid, Fluticasonpropionat, Hydrocortison, Methotrexat, Methylprednisolonaceponat, Mometason, Phototherapie, Prdenicarbat, Propysalic NF, Travocort, Triamcinolon, Truxofol, Ulobetasol, Velosalic, Xamiol

Tabelle 1.5 aus Anhang 2 zu Modul 4B: Concomitant Medication (FAS)

	Treatment Groups		
	SEC (N=66)	**ADA (N=62)**	**Total (N=128)**
DMARDs, n (%)	2 (3.0)	2 (3.2)	4 (3.1)
Median; range of application time (weeks)	3.1; 0.1 - 6.1	~~2.9~~; 0.1 - ~~5.7~~	~~2.9;~~ 0.1 - 6.1
	3.1; 0.1 - 6.1	**2.6**; 0.1 - **5.1**	**2.6**; 0.1 - 6.1
cDMARDs, n (%)	2 (3.0)	2 (3.2)	4 (3.1)
Median; range of application time (weeks)	3.1; 0.1 - 6.1	~~2.9~~; 0.1 - ~~5.7~~	~~2.9;~~ 0.1 - 6.1
	3.1; 0.1 - 6.1	**2.6**; 0.1 - **5.1**	**2.6;** 0.1 - 6.1
Methotrexate, n (%)	2 (3.0)	2 (3.2)	4 (3.1)
Median; range of application time (weeks)	3.1; 0.1 - 6.1	~~2.9~~; 0.1 - ~~5.7~~	~~2.9~~; 0.1 - 6.1
	3.1; 0.1 - 6.1	**2.6**; 0.1 - **5.1**	**2.6**; 0.1 - 6.1
bDMARDs, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Median; range of application time (weeks)	-; - - -	-; - - -	-; - - -
NSAIDs, n (%)	46 (69.7)	44 (71.0)	90 (70.3)
Median; range of application time (weeks)	~~53.4; 23.0 - 64.9~~	52.1; ~~2.6~~ - 57.1	~~53.0; 2.6~~ - 64.9
	53.1; **0.1**- **64.9**	52.1; **0.4** - 57.1	**52.4; 0.1** - 64.9
Psoriasis medication, n (%)	5 (7.6)	5 (8.1)	10 (7.8)
Median; range of application time (weeks)	~~17.0~~; 0.1 - ~~53.9~~	~~17.3;~~ 0.1 - 56.1	~~17.1~~; 0.1 - 56.1
	4.3; 0.1 - **23.6**	**5.1**; 0.1 - 56.1	**4.7;** 0.1 - 56.1
Intraarticular corticosteroids, n (%)	1 (1.5)	1 (1.6)	2 (1.6)
Median; range of application time (weeks)	~~4.1; 4.1 - 4.1~~	~~19.1; 19.1 - 19.1~~	~~11.6; 4.1 - 19.1~~
	0.1; 0.1 - 0.1	**0.1; 0.1 - 0.1**	**0.1; 0.1 - 0.1**
Systemic corticosteroids, n (%)	5 (7.6)	7 (11.3)	12 (9.4)
	~~54.7; 49.6~~ - 56.1	~~26.6; 3.1~~ - 65.1	~~53.0; 3.1~~ - 65.1

	Treatment Groups		
	SEC (N=66)	**ADA (N=62)**	**Total (N=128)**
Median; range of application time (weeks)	**53.0**; **40.4** - 56.1	**1.9**; **0.4** - 65.1	**49.6; 0.4** - 65.1
Patients who experienced any dose change of systemic corticosteroids during study period, n (%)	2 (3.0)	4 (6.5)	6 (4.7)
Medications classified as cDMARDs: AZATHIOPRINE, CHLOROQUINE, CICLOSPORIN, GOLD PREPARATIONS, HYDROXYCHLOROQUINE, LEFLUNOMIDE, MESALAZINE, METHOTREXATE, SODIUM AUROTHIOMALATE, SULFASALAZINE, TRUXOFOL Medications classified as bDMARDs: DENOSUMAB, INFLIXIMAB, TOCILIZUMAB Medications classified as DMARDs: cDMARDs, bDMARDs, APREMILAST, TOFACITINIB Medication classified as Psoriasis medication: Acitretin, Alpicort A, Apremilast, Belosalic, Betadermic, Betamethason, Betzee S, Calpsor C, Ciclosporin, Clobetasol, Clobetasonbutyrat, Clotrason, Daivobet, Desonid, Desoximetason, Dexamethason, Diflucortolonvalerat, Dimethylfumarat, Diprospan, Dithranol, Fluocinolonacetonid, Fluticasonpropionat, Hydrocortison, Methotrexat, Methylprednisolonaceponat, Mometason, Phototherapie, Prdenicarbat, Propysalic NF, Travocort, Triamcinolon, Truxofol, Ulobetasol, Velosalic, Xamiol			

Tabelle 4-168 aus Modul 4B: Gründe für den Studienabbruch nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – deskriptiv
(Entspricht Tabelle S.1.4 aus Anhang 1 zu Modul 4B)

	Behandlungsgruppen	
	SEC (N=110)	**ADA (N=101)**
N'	110	101
Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes, n (%)	0 (0,0)	1 (1,0)
Bandscheibenprotrusion, n (%)	0 (0,0)	1 (1,0)
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)	0 (0,0)	1 (1,0)
Paraesthesie, n (%)	0 (0,0)	1 (1,0)
Erkrankungen von Haut und Unterhautgewebe, n (%)	0 (0,0)	~~1 (1,0)~~
	0 (0,0)	**2 (2,0)**
Psoriasis, n (%)	0 (0,0)	~~1 (1,0)~~
	0 (0,0)	**2 (2,0)**

SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl Patienten mit verfügbarem Response-Wert; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis

Tabelle 4-169 aus Modul 4B: Gründe für den Behandlungsabbruch nach SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – deskriptiv
(Entspricht Tabelle S.1.5 aus Anhang 1 zu Modul 4B)

	Behandlungsgruppen	
	SEC (N=110)	**ADA (N=101)**
N'	110	101
Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes, n (%)	0 (0,0)	1 (1,0)
Bandscheibenprotrusion, n (%)	0 (0,0)	1 (1,0)
Erkrankungen des Nervensystems, n (%)	0 (0,0)	1 (1,0)
Paraesthesie, n (%)	0 (0,0)	1 (1,0)
Erkrankungen von Haut und Unterhautgewebe, n (%)	1 (0,9)	~~1 (1,0)~~
	1 (0,9)	**2 (2,0)**
Palmoplantare Pustulose, n (%)	1 (0,9)	0 (0,0)
Psoriasis, n (%)	0 (0,0)	~~1 (1,0)~~
	0 (0,0)	**2 (2,0)**

SEC: Secukinumab; ADA: Adalimumab; N: Anzahl der Patienten gesamt; N': Anzahl Patienten mit verfügbarem Response-Wert; n (%): Anzahl und Anteil Patienten mit Ereignis

Quelle: Anhang 1 zu Modul 4B, Tabelle S.1.5

Tabelle S.1.4 aus Anhang 2 zu Modul 4B: Any Adverse Event Leading to Study Discontinuation by SOC and PT, Frequencies (SAF)

	Treatment Groups	
	SEC (N=66)	**ADA (N=62)**
N'	66	62
Musculoskeletal and connective tissue disorders, n (%)	0 (0.0)	1 (1.6)
Intervertebral disc protrusion, n (%)	0 (0.0)	1 (1.6)
Nervous system disorders, n (%)	0 (0.0)	1 (1.6)
Paraesthesia, n (%)	0 (0.0)	1 (1.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders, n (%)	0 (0.0)	~~1 (1.6)~~
	0 (0.0)	**2 (3.2)**
Psoriasis, n (%)	0 (0.0)	~~1 (1.6)~~
	0 (0.0)	**2 (3.2)**

N': Number of patients in the analysis

Tabelle S.1.5 aus Anhang 2 zu Modul 4B: Any Adverse Event Leading to Study Drug Discontinuation by SOC and PT, Frequencies (SAF)

	Treatment Groups	
	SEC (N=66)	**ADA (N=62)**
N'	66	62
Musculoskeletal and connective tissue disorders, n (%)	0 (0.0)	1 (1.6)
Intervertebral disc protrusion, n (%)	0 (0.0)	1 (1.6)
Nervous system disorders, n (%)	0 (0.0)	1 (1.6)
Paraesthesia, n (%)	0 (0.0)	1 (1.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders, n (%)	0 (0.0)	~~1 (1.6)~~
	0 (0.0)	**2 (3.2)**
Psoriasis, n (%)	0 (0.0)	~~1 (1.6)~~
	0 (0.0)	**2 (3.2)**
N': Number of patients in the analysis		

5.2 Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH

Datum	16.12.2020
Stellungnahme zu	Secukinumab (Cosentyx®) - Psoriasis-Arthritis IQWiG-Berichte – Nr. 1006 (Auftrag A20-80; Version 1.0; Stand 27.11.2020)
Stellungnahme von	*Lilly Deutschland GmbH* *Werner-Reimers-Str. 2-4* *61352 Bad Homburg*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 01. Dezember 2020 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V, welche durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Secukinumab (Cosentyx®) durchgeführt wurde. Der Wirkstoff wurde erneut für die Teilpopulation A der Indikation Psoriasis-Arthritis bewertet. Das IQWiG kommt zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass sich anhand der eingereichten Daten für erwachsene bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis und mit einem Alter < 65 Jahre und gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber Adalimumab ergibt [1]. Die Lilly Deutschland GmbH (nachfolgend Lilly genannt) nimmt als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers von Ixekizumab, welches in der Europäischen Union im Anwendungsgebiet der Psoriasis-Arthritis (PSA) zugelassen ist [2], Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Abweichend vom Vorgehen des pharmazeutischen Herstellers schließt das IQWiG in seiner Bewertung die Ergebnisse zur Verbesserung der Gelenksymptomatik gemessen durch das „ACR Ansprechen“ *(„American College of Rheumatology“)* nicht als patientenrelevanten Endpunkt mit ein. **Anmerkung:** Die Erhebung der Verbesserung der Gelenksymptomatik basierend auf den ACR-Ansprechkriterien wird in der regulatorischen Leitlinie des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) im Rahmen der Prüfung von Arzneimitteln in der PSA empfohlen [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: - 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	- Krankheitsaktivität gemäß Arzt erhoben mittels PhGA VAS - Krankheitsaktivität gemäß Patienten erhoben mittels PatGA VAS - C-reaktives Protein (CRP) (mg/L) bestimmt mittels Standardmethoden Die Patientenrelevanz des ACR-Ansprechens ist durch die Abdeckung bestimmter, von Patienten priorisierten Outcomes [4] einschließlich der Krankheitsaktivität bezogen auf das muskuloskelettale Organsystem, der Schmerzen, globalen Funktionsfähigkeit und der systemischen Inflammation sowie des Erreichens einer größtmöglichen Reduktion bzw. Verbesserung in diesen Outcomes gegeben. Daher sollten Auswertungen zum ACR-Ansprechen mit in die Auswertungen im Rahmen einer Nutzenbewertung eingeschlossen werden.	

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	Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug)
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
PSA	Psoriasis-Arthritis

Literaturverzeichnis

[1] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1006. Secukinumab (Psoriasis-Arthirtis) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). Online Zugriff: 14. Dezember 2020. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4019/2020-12-01_Nutzenbwertung-IQWiG_Secukinumab_D-576.pdf

[2] Eli Lilly Nederland B. V. Fachinformation für Taltz®. [online]. (Stand Juni 2020). 2020.

[3] European Medicines Agency. GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS FOR THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS. [online]. Stand: 01. July 2007. Online Zugriff: 15.12.2020. 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.

5.3 Stellungnahme Janssen-Cilag GmbH

Datum	15.12.2020
Stellungnahme zu	Secukinumab/Cosentyx®
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Berechtigung zur Stellungnahme: Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt im Folgenden zu der am 1. Dezember 2020 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Secukinumab (Cosentyx®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist, im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung. Janssen ist Zulassungsinhaber von Guselkumab (Tremfya®) indiziert allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis die auf eine vorangegangene Therapie mit DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Vor diesem Hintergrund ist Janssen berechtigt, eine Stellungnahme zu dem aktuellen Verfahren einzureichen. Janssen nimmt zu den folgenden Punkten aus der Nutzenbewertung des IQWiG Stellung:	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 23	**Anmerkung zu Responderanalysen** **<u>Zitat aus der Nutzenbewertung</u>** „Diese Responderanalysen werden für die Dossierbewertung nicht herangezogen. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [9,10] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite).“ ***Anmerkung:*** Das IQWiG merkt kritisch an, dass Responderanalysen zu patientenberichteten Endpunkten (Patient reported outcomes; PRO) nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Mit Verweis auf die Allgemeinen Methoden des Instituts wird ein Responsekriterium als geeignet angesehen, sofern es 15 % der Skalenspannweite eines Instruments umfasst (1). PRO im Allgemeinen nehmen aufgrund ihrer Patientenzentrierung einen hohen Stellenwert im Rahmen der Nutzenbewertung ein und ermöglichen insbesondere in den	Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0 veröffentlicht am 05.11.20201) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei post hoc durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Der pharmazeutische Unternehmer hat auf Nachfrage im Nachgang zur mündlichen Anhörung ergänzend Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite zu allen patientenberichteten Endpunkten nachgereicht, um somit für die aktuelle methodische Diskussion einen datenbasierten Vergleich zwischen den bisher akzeptierten MIDs und der neuen IQWiG 15 %-Responseschwelle für Responderanalysen zu ermöglichen.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nutzenkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität differenzierte Aussagen über einen patientenrelevanten Zusatznutzen. Zur Bewertung von patientenberichteten Messungen werden mitunter Responsekriterien in Form von sogenannten „minimal clinically important differences“ (MCID) herangezogen, welche die für Patient*innen merkliche Veränderung bzw. die klinische Relevanz therapeutischer Verbesserungen oder Verschlechterungen widerspiegeln. Ggf. indikationsspezifische MCID werden für das betreffende Instrument im Rahmen von Validierungsstudien ermittelt. Die Etablierung verbesserter Standards für die Bewertung ist derzeit Gegenstand einer Diskussion in der internationalen wissenschaftlichen Gemeinschaft, die als nicht abgeschlossen betrachtet werden muss (2-7). Der seitens des IQWiG vorgeschlagene Bewertungsansatz eines generischen Schwellenwertes lässt bisherige Ansätze zur Entwicklung von Qualitätsstandards bei der Bestimmung instrumentspezifischer MCID unter Beteiligung von Patient*innen außer Acht. Aus wissenschaftlicher Perspektive muss zudem hinterfragt werden, inwiefern ein generischer Schwellenwert geeignet ist sowohl die Patientenperspektive als auch die Variabilität der angewandten Instrumente hinreichend abzubilden. Das IQWiG begründet die Festlegung des Schwellenwertes auf 15 % als einen aus der wissenschaftlichen Literatur bestimmte mittlere Festlegung der beobachteten MCID-Spannen und zieht zur	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bestimmung zwei Übersichtsarbeiten heran (1). Die Überprüfung aller in bisherigen Nutzenbewertungsverfahren akzeptierten MCID durch den Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa) hingegen bestätigt dieses Ergebnis nicht (8). Aufgrund benannter Limitationen des durch das IQWiG benannten generischen Schwellenwertes sind instrumentspezifische MCID, welche evidenzbasiert unter Berücksichtigung der Patientenperspektive bestimmt wurden und in der wissenschaftlichen Literatur als validiert gelten, zu bevorzugen. Entsprechend können die im Dossier durch Novartis dargestellten Responderanalysen zu den Endpunkten Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI; ≥ 0,35 Punkte) Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F; ≥ 4 Punkte) und 36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36) Physical Component Score (PCS; ≥ 5 Punkte) und Mental Component Score (MCS; ≥ 5 Punkte) zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden (9).	
S. 40	**Gesamtaussage zum Zusatznutzen:** **<u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u>**	Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über den SF-36 werden der psychische Summenscore (MCS) und der körperliche Summenscore (PCS) getrennt betrachtet. Aufgrund des aktuellen methodischen Vorgehens des IQWiG (Methodenpapier 6.0 veröffentlicht am 05.11.20201) hat der pharmazeutische Unternehmer im Nachgang zur mündlichen

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	„Der Zusatznutzen von Secukinumab gründet sich in der vorliegenden Situation daher ausschließlich auf einen Vorteil bei der Hautsymptomatik. Für die Endpunkte, die die Arthritis Symptomatik abbilden wie auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich hingegen keine Unterschiede zwischen Secukinumab und Adalimumab. Insgesamt ergibt sich […], ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber Adalimumab.“ ***Anmerkung:*** Der Zusatznutzen vom Secukinumab gründet sich gemäß IQWiG ausschließlich auf einen Vorteil hinsichtlich der Hautsymptomatik. Zusätzlich zeigt jedoch die Responderanalyse zum MCS des SF-36 einen Vorteil von Secukinumab gegenüber Adalimumab. Wie zuvor ausgeführt, sind Responderanalysen zu PRO zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet, sofern etablierte validierte MCID (hier ≥ 5 Punkte) als Responsekriterium herangezogen werden. Beim SF-36 handelt es sich um ein generisches Instrument zur Beurteilung der gesundheitsspezifischen Lebensqualität, welches indikationsunabhängig inklusive seiner beiden Komponentenscores validiert ist (10-12). Somit liegt neben einem Vorteil zur Hautsymptomatik zusätzlich ein Vorteil hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, welche beide den	Anhörung auch hier auf Anfrage zusätzliche Auswertungen mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite nachgereicht, um für die aktuelle methodische Diskussion einen datenbasierten Vergleich zwischen den bisher akzeptierten MIDs und der neuen IQWiG 15 % Responseschwelle für Responderanalysen zu ermöglichen. Der pharmazeutische Unternehmer hat die Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite für die normierten Werte der Summenscores (MCS und PCS) auf 2 verschiedenen Wegen bestimmt, die er als „Scale in Practice“ und „Theoretical Scale“ bezeichnet. Nach den Ausführungen des IQWiG wird das als „Scale in Practice“ bezeichnete Vorgehen als methodisch sachgerecht erachtet und daher für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die Responseschwellen für die Methode nach „Scale in Practice“ führt zu Responseschwellen von 9,6 Punkten für den MCS und 9,4 Punkten für den PCS. Es zeigt sich weder für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 9,6 Punkten beim MCS noch für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 9,4 Punkten beim PCS ein statistisch signifikanter Vorteil. Auf Basis des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 5 Punkten zeigt sich für den psychischen Summenscore (MCS) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab. Eine Relevanzschwelle von ≥ 5 Punkten kann im vorliegenden Fall als hinreichende Annäherung an eine

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber Adalimumab begründen.	geeignete MID für die Summenskalen des SF-36 akzeptiert werden. Daher wird vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion sowohl die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % als auch die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von ≥ 5 Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die methodische Diskussion zum weiteren Vorgehen im G-BA ist noch nicht abgeschlossen.
S. 42	**Gesonderte Betrachtung der Gabe von Secukinumab in Kombination mit MTX** **<u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u>** „Die Gabe von Secukinumab in Kombination mit Methotrexat betrachtet der pU nicht gesondert.“ ***Anmerkung:*** Die Einschätzung des IQWiG, die erbrachten Nachweise zur Ableitung des Zusatznutzens auf Secukinumab als Monotherapie zu beschränken, ergibt sich aus dem Umstand, dass die Population der Studie EXCEED ausschließlich Patient*innen einschließt, die keine begleitende Therapie mit Methotrexat erhalten.	Die Gabe der von der Zulassung ebenfalls umfassten Kombinationstherapie von Secukinumab mit Methotrexat war in der Studie nicht vorgesehen.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das IQWiG begründet in seiner Nutzenbewertung nicht, inwiefern davon auszugehen ist, dass die zusätzliche Gabe von Methotrexat Implikationen auf den Behandlungseffekt von Secukinumab hat und somit eine gesonderte Betrachtung im Rahmen der Nutzenbewertung erforderte. Aus der Fachinformation zu Secukinumab geht hervor, dass beide Wirkstoffe uneingeschränkt im gesamten Anwendungsgebiet entweder als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit Methotrexat verabreicht werden können (13). Eine gesonderte Betrachtung der Gabe von Secukinumab in Kombination mit MTX ist entsprechend nicht erforderlich.	

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. *Allgemeine Methoden. Version 6.0 vom 05.11.2020*. 2020 [11.12.2020]. https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html

2. Coon C. D., Cook K. F. *Moving from significance to real-world meaning: methods for interpreting change in clinical outcome assessment scores.* Qual Life Res 2018; 27:33–40.

3. Revicki D, Hays RD, Cella D, Sloan J*. Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes.* J Clin Epidemiol 2008; 61(2): 102-109.

4. FDA. *Guideline Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims.* [11.12.2020], https://www.fda.gov/media/77832/download

5. Musoro ZJ, Hamel J, Ediebah DE on Behalf of the EORTC Quality of Life Group, et al. *Establishing anchor-based minimally important differences (MID) with the EORTC quality-of-life measures: a meta-analysis protocol* BMJ Open 2018;8: e019117.

6. Devji T, Carrasco-Labra A, Qasim A, Phillips M, Johnston BC, Devasenapathy N, Zeraatkar D, Bhatt M, Jin X, Brignardello-Petersen R, Urquhart O, Foroutan F, Schandelmaier S, Pardo-Hernandez H, Vernooij RW, Huang H, Rizwan Y, Siemieniuk R, Lytvyn L, Patrick DL, Ebrahim S, Furukawa T, Nesrallah G, Schünemann HJ, Bhandari M, Thabane L, Guyatt GH. *Evaluating the credibility of anchor based estimates of minimal important differences for patient reported outcomes: instrument development and reliability study*. BMJ 2020 Jun 4;369:m1714.

7. John D Peipert Assistant Professor David Cella (Northwestern University Feinberg School of Medicine) [06.09.2020] *Rapid Response to "Evaluating the credibility of anchor based estimates of minimal important differences for patient reported outcomes: instrument development and reliability study"* https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1714/rapid-responses

8. vfa. *Stellungnahme zum Entwurf der Allgemeinen Methoden Version 6.0 [11.12.2020].* https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_DWA-Entwurf-fuer-Version-5-0_V1-0.pdf

9. Cella D, Wilson H, Shalhoub H, Revicki DA, Cappelleri JC, Bushmakin AG, et al. *Content validity and psychometric evaluation of Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue in patients with psoriatic arthritis*. J Patient Rep Outcomes. 2019;3(1):30.

10. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection.* Med Care. 1992;30(6):473-483.

11. McHorney CA, Ware JE, Jr., Raczek AE. *The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs*. Med Care. 1993;31(3):247-263.

12. Leung YY, Ho KW, Zhu TY, Tam LS, Kun EW, Li EK. *Testing scaling assumptions, reliability and validity of medical outcomes study short-form 36 health survey in psoriatic arthritis*. Rheumatology (Oxford). 2010;49(8):1495-1501.

13. Novartis Europharm Limited. *Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen*. Stand: Oktober 2019. 2019 [20.08.2020]. www.fachinfo.de.

5.4 Stellungnahme Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	16.12.2020
Stellungnahme zu	Secukinumab/Cosentyx® bei Psoriasis-Arthritis
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstraße 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung 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“ [1]. Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens, in dem der pU neue wissenschaftliche Erkenntnisse dargestellt hat, erfolgte am 01.12.2020 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [2]. Bristol-Myers Squibb (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Secukinumab (Cosentyx®) Stellung zu nehmen. Das Produkt Abatacept (Orencia®) ist neben der Behandlung der rheumatoiden Arthritis seit dem 23.06.2017 auch für die Behandlung von Psoriasis Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten zugelassen [3]. Daher betrifft die Zulassung und Dossierbewertung von Secukinumab (Cosentyx®) Bristol-Myers Squibb.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 22	**Endpunkte** Anmerkung: Gemäß der IQWiG Bewertung vom 27.11.2020 wurden die Daten zu den Endpunkten PASI 75 und PASI 90 als nicht patientenrelevant eingeordnet und damit nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Stellungnahme BMS: BMS ist der Ansicht, dass im vorliegenden Indikationsgebiet der Psoriasis Arthritis (PsA) die vom pU ergänzend dargestellten Endpunkte PASI 75 bzw. PASI 90 patientenrelevant sind. Diese Einschätzung wird auch von der wissenschaftlichen Gemeinschaft geteilt und steht im Einklang mit den Empfehlungen der verschiedenen Leitlinien der jeweiligen Fachgesellschaften und der EMA (European Medicines Agency) [4,5,6]. Demnach wird eine Verbesserung des PASI gegenüber Baseline um ≥ 75 % (PASI 75-Ansprechen) bzw.um ≥ 90 % (PASI 90-Ansprechen) als nützliches und realistisches klinisches Ergebnis eingestuft [4,5,7]. Darüber hinaus hat der G-BA der Bedeutung der Endpunkte bereits im Verfahren zur Nutzenbewertung von Ixekizumab in der Plaque-Psoriasis Rechnung getragen und in den Tragenden Gründen ein	Für den Endpunkt Hautsymptomatik erhoben mit dem PASI zeigt sich sowohl in der Remission der Hautsymptomatik (PASI 100) als auch im PASI 90- und PASI 75-Response jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab.

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	PASI 75- bzw. PASI 90-Ansprechen als patientenrelevant gewertet [8]. **Vorgeschlagene Änderung:** **Würdigung und Berücksichtigung des PASI 75 bzw. PASI 90 als patientenrelevante Endpunkte zur Messung der Verbesserung der Hautsymptomatik im Rahmen der Nutzenbewertung.**	
IQWiG S. 23	Anmerkung: Gemäß der IQWiG Bewertung vom 27.11.2020 wird die Responderanalyse mit einem Responsekriterium von ≥ 2,5 Punkte bzw. ≥ 5 Punkte MID bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36) nicht akzeptiert. Stellungnahme BMS: BMS ist der Ansicht, dass ein Responsekriterium von ≥ 5 Punkte MID bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36) als validierter Schwellenwert anzusehen ist. Dieser wurde unter anderem als Anker globaler patientenseitiger Einschätzung der Schwere der rheumatoiden Arthritis eingesetzt. Für diesen Schwellenwert liegt die MID für den körperlichen Summenscore bei	Aufgrund des aktuellen methodischen Vorgehens des IQWiG (Methodenpapier 6.0 veröffentlicht am 05.11.20201) hat der pharmazeutische Unternehmer im Nachgang zur mündlichen Anhörung auch hier auf Anfrage zusätzliche Auswertungen mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite nachgereicht, um für die aktuelle methodische Diskussion einen datenbasierten Vergleich zwischen den bisher akzeptierten MIDs und der neuen IQWiG 15 % Responseschwelle für Responderanalysen zu ermöglichen. Der pharmazeutische Unternehmer hat die Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite für die normierten Werte der Summenscores (MCS und PCS) auf 2 verschiedenen Wegen bestimmt, die er als „Scale in Practice“ und „Theoretical Scale“ bezeichnet. Nach den Ausführungen des IQWiG wird das als „Scale in Practice“ bezeichnete Vorgehen als methodisch sachgerecht

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4,4 und für den psychischen Summenscore bei 4,7 [9]. Zudem wurde die Operationalisierung der Verbesserung um ≥ 5 Punkte für die Summenscores der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des SF-36 als hinreichender Schwellenwert vom G-BA bereits akzeptiert [10]. **Vorgeschlagene Änderung:** **Würdigung und Berücksichtigung des Responsekriteriums von ≥ 5 Punkte MID bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36) im Rahmen der Nutzenbewertung.**	erachtet und daher für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die Responseschwellen für die Methode nach „Scale in Practice“ führt zu Responseschwellen von 9,6 Punkten für den MCS und 9,4 Punkten für den PCS. Es zeigt sich weder für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 9,6 Punkten beim MCS noch für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 9,4 Punkten beim PCS ein statistisch signifikanter Vorteil. Auf Basis des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 5 Punkten zeigt sich für den psychischen Summenscore (MCS) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab. Eine Relevanzschwelle von ≥ 5 Punkten kann im vorliegenden Fall als hinreichende Annäherung an eine geeignete MID für die Summenskalen des SF-36 akzeptiert werden. Daher wird vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion sowohl die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % als auch die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von ≥ 5 Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die methodische Diskussion zum weiteren Vorgehen im G-BA ist noch nicht abgeschlossen.

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 9	Anmerkung: Gemäß der IQWiG Bewertung vom 27.11.2020 unterscheidet das IQWiG in Fragestellung 1 den Zusatznutzen bei Patientinnen und Patienten mit gleichzeitig mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis hinsichtlich den ≥ 65-Jährigen und < 65-Jährigen. Stellungnahme BMS: Die Übertragbarkeit der Unterteilung des Zusatznutzens nach einer starren Altersgrenze in den klinischen Alltag erscheint BMS nicht sicher. Faktoren wie biologisches Alter und Komorbiditäten werden hierbei außer Acht gelassen. Eine Rationale für einen unterschiedlichen Effekt auf Basis der konkreten Altersgrenze fehlt. Für Secukinumab gegenüber Adalimumab liegt ein statistisch signifikanter Vorteil in der Teilpopulation vor. Darüber hinaus kann festgehalten werden, dass die Wirksamkeit von Secukinumab in der Plaque-Psoriasis bei einer Dosierung von 300mg bei älteren und jüngeren Patienten, gemessen an der Erreichung des PASI 75, 90 und 100 verglichen werden kann [11]. Weiterhin manifestiert sich die Effektmodifikation nicht konsistent in weiteren Morbiditätsendpunkten. Wie vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellt, gibt es daher keinen nachhaltigen	Für den Endpunkt PASI 100 zeigt sich eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter. Da die beobachtete Effektmodifikation jedoch nicht abschließend bewertet werden kann, findet diese bei der Bewertung des Zusatznutzens keine Berücksichtigung.

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anhaltspunkt für eine mögliche Modifikation des therapeutischen Effekts von Secukinumab durch das Alter (siehe Modul 4B S. 35). **Vorgeschlagene Änderung:** **Die klinische Relevanz dieser auf einer starren Altersgrenze beruhenden Effektmodifikation ist unsicher. Da ein statistisch signifikanter Vorteil für Secukinumab gegenüber Adalimumab in der Population vorliegt und sich darüber hinaus die Effektmodifikation nicht über alle Morbiditätsendpunkte manifestiert, sollt aus Sicht von BMS dieser Effekt bei der Festlegung des Zusatznutzens daher unberücksichtigt bleiben.**	

Literaturverzeichnis

1. Novartis Pharma GmbH. Cosentyx® - Fachinformation [online]. 2020. [Aufgerufen am 09.12.2020]. URL: https://www.fachinfo.de/pdf/020598
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Secukinumab (Psoriasis Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020. [Aufgerufen am 09.12.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4019/2020-12-01_Nutzenbwertung-IQWiG_Secukinumab_D-576.pdf
3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. ORENCIA® 250 mg Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Fachinformation [online]. [Aufgerufen am 09.12.2020]. URL: https://fi.b-ms.de/Orencia-Injloesung-Fertigpen.
4. Puig, L., Thom, H., Mollon, P., Tian, H.,Ramakrishna, G. S. Clear or almost clear skin improves the quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017; 31(2): 213-220.
5. von Kiedrowski, R., Dirschka, T., Kirchesch, H., Krähn-Senftleben, G., Petering, H. et al. Psoriasis vulgaris – ein praxisnaher Behandlungspfad. Der Deutsche Dermatologe 2011.
6. European Medicines Agency. GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS INDICATED FOR THE TREATMENT OF PSORIASIS. [online]. 2004. [Aufgerufen am 09.12.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-indicated-treatment-psoriasis_en.pdf
7. Nast, A., Amelunxen, L., Augustin, M., Boehncke, W. H., Dressler, C. et al. S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris - Update 2017 [online]. 2017. [Aufgerufen am 09.12.2020]. URL https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001l_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixekizumab. [online]. Stand: 7. September 2017. [Aufgerufen am 09.12.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4526/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_TrG.pdf
9. Kosinski M, Zhao SZ, Dedhiya S, Osterhaus JT, Ware JE Jr. Determining minimally important changes in generic and disease-specific health-related quality of life questionnaires in clinical trials of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2000; 43(7): 1478-1487.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Baricitinib: Tragende Gründe zum Beschluss vom 21. September 2017. 2017. [Aufgerufen am 09.12.2020]. URL https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4555/2017-09-21_AM-RL-XII_Baricitinib_D-279_TrG.pdf
11. Körber A, Papavassilis C, Bhosekar V, Reinhardt M. Efficacy and Safety of Secukinumab in Elderly Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Pooled Analysis of Phase III Studies. Drugs Aging 35, 135–144 (2018).

5.5 Stellungnahme Amgen GmbH

Datum	18. Dezember 2020
Stellungnahme zu	Secukinumab (Cosentyx®)
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 23	<u>Aussage des IQWiG (Bewertung A20-80 zu Secukinumab [Psoriasis-Arthritis]):</u> *„Der pU legt in seinem Dossier verschiedene Responderanalysen vor:* ▪ *körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI): Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 0,35 Punkte* ▪ *Fatigue (FACIT-Fatigue): Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte* ▪ *gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36): Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 2,5 Punkte bzw. um ≥ 5 Punkte* *Diese Responderanalysen werden für die Dossierbewertung nicht herangezogen. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durch-geführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite).*“	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Anmerkung:</u> Das IQWiG lehnt in seiner Nutzenbewertung zu Secukinumab bisher akzeptierte Responderkriterien mit Hinweise auf seine Allgemeinen Methoden in der Version 6.0 ab (IQWiG 2020). Die dort beinhaltete Festlegung auf eine pauschale „15%-Mindestresponderschwelle“, basierend auf der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments, erscheint willkürlich und wissenschaftlich nicht ausreichend begründet. Sie ist zudem ein Bruch mit der bisherigen Bewertungspraxis. Es folgt daraus, dass eine Vergleichbarkeit bisheriger Verfahren mit aktuellen und zukünftigen Verfahren nicht mehr gewährleistet ist. So wurde zum Beispiel für den validierten und etablierten “Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue” (FACIT-F) Patientenfragebogen zur Erhebung von Erschöpfung im Rahmen der Erkrankung und Behandlung verschiedenster Leiden, ein Responderkriterium einer Verbesserung von ≥ 4 Punkten zuletzt noch im Juli 2020 vom G-BA in einem AMNOG-Verfahren bei der rheumatoiden Arthritis akzeptiert (G-BA 2020a, G-BA 2020b). Der FACIT-F Fragebogen und das Responderkriterium einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte ist ebenso für die Psoriasis-Arthritis validiert (Chandran et al. 2007, Cella et al. 2019) , wird nun aber in der vorliegenden Nutzenbewertung vom IQWiG abgelehnt.	Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0 veröffentlicht am 05.11.20201) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei post hoc durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Der pharmazeutische Unternehmer hat auf Nachfrage im Nachgang zur mündlichen Anhörung ergänzend Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite zu allen patientenberichteten Endpunkten nachgereicht, um somit für die aktuelle methodische Diskussion einen datenbasierten Vergleich zwischen den bisher akzeptierten MIDs und der neuen IQWiG 15 %-Responseschwelle für Responderanalysen zu ermöglichen. Für den FACIT-Fatigue hat der G-BA in der vorliegenden Indikation eine Responseschwelle von ≥ 4 Punkten als klinisch relevante Veränderung anerkannt. Analog zum Vorgehen beim HDA-QI wird daher auch diese Responderanalyse neben der Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite in der vorliegenden Bewertung herangezogen. Für den Endpunkt Fatigue erhoben mit dem FACIT-Fatigue zeigt sich weder für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 7,8 Punkte (dies entspricht 15 % der Skalenspannweite) noch für

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Validierte bzw. etablierte und bereits in früheren Verfahren akzeptierte Responderkriterien sollten weiterhin Gültigkeit behalten. Das vom IQWiG geforderte pauschale Responderkriterium erscheint wissenschaftlich nicht hinreichend Begründet und lässt generell die Besonderheit unterschiedlicher Therapiegebiete und Skalencharakteristika unbeachtet.	den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Literaturverzeichnis

1. Cella, D., H. Wilson, H. Shalhoub, et al. (2019). Content validity and psychometric evaluation of Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue in patients with psoriatic arthritis. Journal of patient-reported outcomes 3(1): 30-30.
2. Chandran, V., S. Bhella, C. Schentag, et al. (2007). Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale is valid in patients with psoriatic arthritis. Annals of the rheumatic diseases 66(7): 936-939.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020a). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Upadacitinib (Rheumatoide Arthritis). Stand: 16.07.2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4372/2020-07-16_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-509_BAnz.pdf, abgerufen am: 18.12.2020.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020b). 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 Upadacitinib (Rheumatoide Arthritis). Stand: 16.07.2020.
5. 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: 18.12.2020.

5.6 Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	18.12.2020
Stellungnahme zu	Secukinumab (Cosentyx®)
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• **Einleitung** Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01. Dezember 2020 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Secukinumab (Cosentyx) in der Indikation Psoriasis-Arthritis (PsA) veröffentlicht (https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4019/2020-12-01_Nutzenbwertung-IQWiG_Secukinumab_D-576.pdf). Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Bericht-Nr. 2020-09-01-D-576) von Cosentyx (Secukinumab) in der Indikation Psoriasis-Arthritis durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 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 (siehe Abschnitt 5.1 [der Fachinformation]). Der G-BA hat folgende Subpopulationen und zweckmäßige Vergleichstherapie für das Indikationsgebiet festgelegt, die im Nutzenbericht des IQWIGs mit der Auftragsnummer A20-80 ebenfalls dargestellt werden: a) Für bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie	

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
unzureichend angesprochen haben: 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) Für Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen haben: Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat. Gemäß G-BA umfasst die für die Fragestellungen 1 und 2 betrachtete Patientenpopulation auch Patientinnen und Patienten, die eine vorangegangene DMARD-Therapie nicht vertragen haben. Die in der Studie EXCEED eingesetzte Secukinumab-Dosierung von 300 mg subkutan ist gemäß Fachinformation nur für Patientinnen und Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis oder für Patientinnen und Patienten, die auf TNF-alpha-Inhibitoren unzureichend ansprechen zugelassen. Gemäß Zulassung der 300 mg Dosierung wurden Auswertungen für die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis vorgelegt; Patientinnen	

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und Patienten, die auf TNF-alpha-Inhibitoren unzureichend ansprechen, waren in der Studie nicht eingeschlossen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
23, 4-26	• **Akzeptanz von Responderanalysen der Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI), Fatigue (FACIT-F) und gesund-heitsbezogene Lebensqualität (SF-36)** Der pU legt in seinem Dossier unterschiedliche Responderanalysen für die verschiedenen Endpunkte vor. Beim HAQ-DI ist es der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 0,35 Punkte, für den FACIT-F der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte und für den SF-36 der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 2,5 Punkte bzw. um ≥ 5 Punkte. Diese Responderanalysen werden vom IQWiG für die Dossierbewertung nicht herangezogen. Das IQWiG begründet dies mit den kürzlich veröffentlichten Allgemeinen Methoden Version 6.0 [1, 2]. Demnach soll ein Responseschwelle mindestens 15% der Skalenspannweite eines Instruments ausmachen, um eine spürbare Veränderung für die Patientinnen und Patienten hinreichend sicher abzubilden. Für alle drei genannten Endpunkte werden jeweils die Analysen der mittleren Veränderung zum Studienende herangezogen.	Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0 veröffentlicht am 05.11.20201) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei post hoc durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Der pharmazeutische Unternehmer hat auf Nachfrage im Nachgang zur mündlichen Anhörung ergänzend Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite zu allen patientenberichteten Endpunkten nachgereicht, um somit für die aktuelle methodische Diskussion einen datenbasierten Vergleich zwischen den bisher akzeptierten MIDs und der neuen IQWiG 15 %-Responseschwelle für Responderanalysen zu ermöglichen.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Aufgrund fehlender statistischer Unterschiede in der mittleren Veränderung für die Endpunkte HAQ-DI, FACIT-F und SF-36, leitet das IQWiG keinen Anhaltpunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab ab. Anmerkung: Aus Sicht von AbbVie besteht ein großer Diskussionsbedarf, da die vom IQWiG vorgeschlagene generische Responseschwelle von 15 % indikationsspezifische Gegebenheiten und Skalencharakteristika nicht berücksichtigt und zum Teil zu einer deutlichen Erhöhung der Schwellenwerte führen kann. Es ist nicht hinreichend klar, wie eine vorgeschlagene Responseschwelle mit validierten und etablierten Responseschwellen in etablierten Fragebögen vorangegangener AMNOG Nutzenbewertungen in Einklang steht und eine Vergleichbarkeit zwischen älteren und neueren Verfahren gewährleistet werden kann. Insgesamt ist die Herleitung der Responseschwelle von 15 % aus Sicht von AbbVie nicht hinreichend klar. Das Methodenpapier, welches die wissenschaftliche Grundlage respektive Methodik für die Nutzenbewertung darstellt, sollte seinem Sinn und Zweck entsprechend Empfehlungen beschreiben, die auf einer wissenschaftlich nachvollziehbaren Rationale basieren.	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fazit: Aus Sicht von AbbVie sollte eine Neuregelung nicht zur Ablehnung von bisher verwendeten und akzeptierten Responseschwellen bei validierten und etablierten Fragebögen / Skalen führen. AbbVie sieht daher das methodische Vorgehen i.S. des Heranziehens der bisher validierten und akzeptierten MID in der PsA bzw. in der verwandten Indikation rheumatoide Arthritis in den Endpunktkategorien körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI, Verbesserung von ≥ 0,3 bzw. ≥ 0,35), Fatigue (FACIT-F, Verbesserung um ≥ 4 Punkte) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36, Verbesserung von ≥ 5 Punkten) als gerechtfertigt an.	In der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich im psychischen Summenscore des SF-36 auf Basis einer Responseschwelle von ≥ 5 Punkten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab gegenüber Adalimumab. Im körperlichen Summenscore des SF-36 sowie anhand der Auswertungen mit einer Responseschwelle von 15 % und anhand des krankheitsspezifischen Lebensqualitätsfragebogens DLQI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.
22, 24-36	**Patientenrelevanz von PASI 75 & 90** Das IQWiG schreibt in der vorliegenden Nutzenbewertung: „In die Auswertung des PASI gehen Informationen zum Ausmaß und zur Schwere der Hautsymptomatik von Rötung, Dicke und Schuppung an verschiedenen Körperregionen ein. Diese Informationen werden zu einem einzelnen Gesamtwert zusammengefasst. Aufgrund der derartigen Integration der Werte gibt der finale PASI-Wert allein keine genaue Auskunft über die Lokalisation der betroffenen Körperstellen. Diese ist für die Einschätzung des patientenrelevanten Therapieerfolgs einer Psoriasistherapie bedeutsam, da auch bei einer Reduktion des	Für den Endpunkt Hautsymptomatik erhoben mit dem PASI zeigt sich sowohl in der Remission der Hautsymptomatik (PASI 100) als auch im PASI 90- und PASI 75-Response jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	PASI-Wertes möglicherweise Symptomausprägungen an verschiedenen Körperstellen wie zum Beispiel Kopf oder Genitalbereich verbleiben, deren Betroffenheit von Patientinnen und Patienten als besonders beeinträchtigend empfunden wird. Aufgrund der Anlage des Instruments erlauben Auswertungen zu PASI 90 oder PASI 75 deshalb keine Rückschlüsse dazu, wie belastend die verbleibenden Symptome für die Patientinnen und Patienten sind.“ Anmerkung: Sowohl der PASI 100 als auch der PASI 90 und 75 stellen patientenrelevante Therapieveränderungen dar. Bereits der PASI 75 stellt einen wichtigen klinischen Endpunkt dar, wie auch in einem Artikel von Mattei et al. zur Korrelation von Dermatologischer Lebensqualitäts-Index (DLQI) und PASI publiziert wurde (3). Hierfür wurden 2014 in einem systematischen Review 13 randomisierte klinische Studien (RCTs) analysiert. Eine Reduktion des PASI stellte sich demnach als Prädiktor für den DLQI heraus. Die Analyse zeigte über die eingeschlossenen 13 RCTs hinweg eine positive Korrelation beider Parameter. Eine mittlere PASI-Reduktion um mindestens 75% zeigte eine deutliche Verminderung des DLQI und klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität von Patienten. Eine darüber hinausgehende PASI-Reduktion von über 90% könnte darüber hinaus für Patienten einen noch größeren Nutzen bedeuten	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(3). Auch der G-BA sieht PASI 75 und PASI 90 als patientenrelevante Endpunkte an (4). Daher sollten die Endpunkte PASI 90 und PASI 75 in die Nutzenbewertung miteingeschlossen werden.	
56, 20-26	**Gewicht der Psoriasis Arthritis-Patienten** Der pU ermittelt in seinem Dossier ein Durchschnittsgewicht von Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis in Deutschland von 85,85 kg. Dieses zieht er u.a. heran für die Berechnung des körpergewichtsabhängigen Verbrauchs von Infliximab. Die Gewichtsangaben basieren auf 13 Studien. Das IQWiG merkt in der vorliegenden Nutzenbewertung an, dass das durchschnittliche Körpergewicht gemäß der aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 bei 77,0 kg liegt. Legt man dieses für die Berechnung des körpergewichtsabhängigen Verbrauchs von Infliximab zugrunde, so ergibt sich für Infliximab ein niedrigerer Verbrauch. Anmerkung: Der Mikrozensus ist eine statistische Erhebung und verfolgt das Ziel einer repräsentativen Abbildung der Bevölkerungsstruktur in	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).

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Deutschland. Bei Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis Arthritis ein durchschnittliches Körpergewicht von 77 kg (entsprechend des Mikrozensus) anzunehmen, spiegelt jedoch die Versorgungsrealität in Deutschland nicht wider und führt somit zu einer falschen Verbrauchsberechnung. Zahlreiche Studien konnten bereits belegen, dass das durchschnittliche Körpergewicht von PsA Patienten signifikant über dem der durchschnittlichen Bevölkerungsstruktur liegt. U.a. zeigten Bhole et al. in einer Populationsstudie aus dem Jahr 2012 einen um 3,5 Punkte erhöhten „Body Mass Index“ (BMI) bei PsA Patienten im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung (5). 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 (6). Vergleichbare Beobachtungen konnten auch von weiteren Forschungsgruppen gemacht werden (7-9). 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 (10). Zur korrekten Berechnung des Medikations-Verbrauchs sollte daher ein Wert herangezogen werden, der entsprechend an die Realität bei PsA Patienten angepasst ist.	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2	**Geänderte Berichtstruktur des IQWiG im Bewertungsbericht durch die Corona-Pandemie** Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf die Bewertung der Daten in Modul 5 sowie auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 und Modul 4 in Nutzenbewertungen verzichtet. Diese veränderte Bewertungspraxis des IQWiG findet auch bei dem vorliegenden Bericht Nr. 1006 zu Secukinumab in der Psoriasis Arthritis Anwendung. Das IQWiG begründet das Vorgehen mit Einschränkungen durch die Corona-Pandemie: **Originalwortlaut:** Dossierbewertung A20-80, S. 2**:** „Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 A (Abschnitt 3.1) und Modul 4 A des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.“	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: AbbVie erkennt an, dass die Corona-Pandemie eine sehr große Herausforderung für alle Beteiligte darstellt. Gleichzeitig plädiert AbbVie für transparente und nachvollziehbare Bewertungsverfahren, die ohne die Berücksichtigung aller integralen Bestandteile des Dossiers nicht sichergestellt werden können. AbbVie sieht die Bewertung der Daten in Modul 5 sowie die Kommentare zu den Modulen 3 und 4 als notwendige Voraussetzung für die Nachvollziehbarkeit der Positionen des IQWiG, die Gewährleistung einer transparenten Nutzenbewertung sowie die Sicherstellung eines fairen Stellungnahmeverfahrens für pharmazeutische Unternehmen. Dadurch sieht AbbVie die Beobachtung auch der methodischen Entwicklung erschwert und erhofft sich eine umgehende Rückkehr zum alten Berichtsformat. AbbVie betrachtet diese Information vor dem Hintergrund der Dossiererstellung oder der Studienplanung als von essenzieller Bedeutung.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 6.0. Köln: IQWiG; 2020. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-6-0.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 05.11.2020 [Zugriff: 06.11.2020]. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_DWA-Entwurf-fuer-Version-6-0_V1-0.pdf.
3. Mattei PL, Corey KC, Kimball AB. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV. 2014;28(3):333-7.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab. 2015.
5. Bhole VM, Choi HK, Burns LC, Vera Kellet C, Lacaille DV, Gladman DD, et al. Differences in body mass index among individuals with PsA, psoriasis, RA and the general population. Rheumatology. 2012;51(3):552-6.
6. Kimhi O, Caspi D, Bornstein NM, Maharshak N, Gur A, Arbel Y, et al. Prevalence and Risk Factors of Atherosclerosis in Patients with Psoriatic Arthritis. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2007;36(4):203-9.
7. Gulati AM, Salvesen Ø, Thomsen RS, Kavanaugh A, Semb AG, Rollefstad S, et al. Change in cardiovascular risk factors in patients who develop psoriatic arthritis: longitudinal data from the Nord-Trøndelag Health Study (HUNT). RMD Open. 2018;4(1).
8. Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, Wall-Burns L, Ogdie A, Gelfand JM, et al. Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. Annals of the rheumatic diseases. 2012;71(8):1273-7.
9. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. Ann Rheum Dis. 2015;74(2):326-32.
10. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis and rheumatism. 2005;52(10):3279-89.

5.7 Stellungnahme Almirall Hermal GmbH

Datum	22. Dezember 2020
Stellungnahme zu	Secukinumab / Cosentyx®; 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 Secukinumab (2020-09-01-D-576) Stellung:	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 22	**1. Berücksichtigung von PASI 75 und PASI 90** Das IQWiG zieht die Endpunkte PASI 75 und 90 (Response) nicht zur Bewertung des Zusatznutzens heran. Es begründet dies damit, dass eine teilweise Reduzierung des PASI-Score keine Rückschlüsse dazu gibt, wie belastend die verbleibenden Symptome für die Patienten sind. **Anmerkung:** Der G-BA widerspricht diesem Vorgehen in den tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB in der Indikation Psoriasis-Arthritis [1]. Die Endpunkte PASI 75 und PASI 90 werden zur Bewertung der Hautsymptomatik im Rahmen einer Psoriasis-Arthritis als patientenrelevant erachtet. Dies deckt sich mit den Aussagen der deutschen S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, die sowohl die PASI 75-Response als auch die PASI 90-Response als relevante Therapieziele anerkennt [2]. Auch die Europäische Leitlinie beschreibt PASI 75 als „clinically meaningful improvement“ [3].	Für den Endpunkt Hautsymptomatik erhoben mit dem PASI zeigt sich sowohl in der Remission der Hautsymptomatik (PASI 100) als auch im PASI 90- und PASI 75-Response jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab.

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Neben der Remission (PASI 100) sollten PASI 75 und PASI 90 als patientenrelevante Endpunkte zur Bestimmung des Zusatznutzens bewertet werden.	
	2. Berücksichtigung des absoluten PASI Das IQWiG führt den absoluten PASI <=3 nicht als patientenrelevanten Endpunkt auf. **Anmerkung:** Neuere Publikationen [4] berichten, dass auch absolute, konkrete PASI–Werte als Therapieziel verwendet werden können. Die deutsche S3-Leitlinie [2] erwähnt diesen Endpunkt ebenfalls als mögliches Therapieziel im Rahmen einer Antikörpertherapie. Somit ist das Erreichen eines konkreten absoluten PASI-Wertes ein patientenrelevanter Endpunkt.	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Der absolute PASI <= 3 sollte als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt und für die Zusatznutzenbewertung herangezogen werden.	
S. 57 ff.	**3. Berücksichtigung des Herstellerrabatts** Das IQWiG merkt an, dass der Hersteller für Methotrexat, Etanercept und Infliximab keine Herstellerrabatte veranschlagt und somit die Kosten jeweils überschätzt seien. **Anmerkung:** 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	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	festbetragsgeregelten Arzneimittel fällt dieser Herstellerrabatt nicht an, da die Hersteller ihre Preise absenken. **Vorgeschlagene Änderung:** Die Kosten sind nach Abzug der tatsächlichen gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte zu veranschlagen.	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ixekizumab. [Zugriff: 21.12.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6275/2018-08-16_AM-RL-XII_Ixekizumab_nAWG_D-343_ZD.pdf.

2. Nast A., Amelunxen L., Augustin M., et al. (2017). S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris – Update 2017. [Zugriff: 21.12.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001l_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf.

3. Nast A., Gisondi P., Ormerod A.D., et al. (2015). European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris–Update 2015–Short version–EDF in cooperation with EADV and IPC. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology;29(12):2277-94.

4. Nast A., Smith C., Spuls P.I., et al. (2020). EuroGuiDerm Guideline for the systemic treatment of Psoriasis vulgaris. Update 07/2020. [Zugriff: 21.12.2020]. URL: https://www.edf.one/dam/jcr:c80dd166-c66f-4548-a7ed-754f5e2687d0/Living_Euroguiderm_guideline_psoriasis_vulgaris.pdf.

5.8 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Datum	22.12.2020
Stellungnahme zu	Secukinumab bei PsA
Stellungnahme von	*Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.* PD. Dr. med. Frank Behrens Prof. Dr. med. Klaus Krüger Prof. Dr. med. Hendrik Schulze-Koops

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) ist grundsätzlich bereit, zu wichtigen Fragen der therapeutischen, insbesondere medikamentösen Versorgung von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen wissenschaftliche Stellungnahmen abzugeben und dankt für die Möglichkeit, Stellung zu nehmen. Das Ziel des vorliegenden IQWiG-Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Secukinumab (SEC), allein oder in Kombination mit Methotrexat, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben. **Stellungnahme zu den Ergebnissen zu Fragestellung 1: bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben** Die Dossierbewertung des IQWiG kommt zum Ergebnis, dass „…für den Endpunkt Hautsymptomatik erhoben mit dem PASI 100 … sich ein	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab...“ zeigt. Darüber hinaus wird festgestellt: „Für diesen Endpunkt zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Insgesamt ergibt sich daraus für den Endpunkt Hautsymptomatik für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse dieses Endpunkts ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab. Für Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber Adalimumab, ein Zusatznutzen ist für diese Patientengruppe nicht belegt.“ Obwohl der primäre Behandlungsgrund beim internistischen Rheumatologen in der Regel die muskuloskelettale Manifestation der PsA ist, ist die Bedeutung auch der extramuskuloskelettalen Symptome von großer Bedeutung, um die PsA-Erkrankung vollumfänglich zu behandeln. Ausdruck dessen ist, dass im internationalen Feld inzwischen in der Regel von „psoriatic disease“ gesprochen wird, um gerade diesem holistischen Ansatz der Behandlung gerecht zu werden.	Für den Endpunkt Hautsymptomatik erhoben mit dem PASI zeigt sich sowohl in der Remission der Hautsymptomatik (PASI 100) als auch im PASI 90- und PASI 75-Response jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab. Für den Endpunkt PASI 100 zeigt sich eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter. Da die beobachtete Effektmodifikation jedoch nicht abschließend bewertet werden kann, findet diese bei der Bewertung des Zusatznutzens keine Berücksichtigung.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Daher bedeutet eine sichere Überlegenheit einer Therapie bei der Behandlung der kutanen Psoriasis also nicht nur einen zusätzlichen Nutzen für Patienten mit Psoriasis alleine, sondern eben auch für jene mit PsA und Psoriasis. Daher sieht auch die DGRh diesen Wert der Substanz SEC in der Therapie der PsA. Basis dieser Bewertung des IQWiG ist eine Subgruppenanalyse der Exceed-Studie, und zwar jener, welche neben der aktiven PsA auch eine „mittelschwere bis schwere“ Psoriasis zu Baseline aufwies. Dies ist begründet mit der Tatsache, dass die eingesetzte Dosierung von Secukinumab „…nur für Patientinnen und Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis oder für Patientinnen und Patienten, die auf Tumornekrosefaktor(TNF)-alpha-Inhibitoren unzureichend ansprechen…“ zugelassen sei. Die vom IQWiG angenommene Voraussetzung, dass SEC 300 mg in der PsA ausschließlich bei Patienten mit gleichzeitiger mittelschwere bis schwere Psoriasis oder die auf Tumornekrosefaktor(TNF)-alpha-Inhibitoren unzureichend angesprochen haben, zugelassen ist, ist insoweit unzutreffend, da eben auch alle anderen PsA Patienten bei	In der Studie wurde Secukinumab in einer Dosierung von 300 mg subkutan eingesetzt. Diese Dosierung ist nur für Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zugelassen oder für Patienten, die auf TNF-alpha-Inhibitoren unzureichend ansprechen. Somit erfolgte in der Studie EXCEED nur für Patienten, für die diese Voraussetzungen erfüllt waren, eine zulassungskonforme Secukinumab-Gabe. Für alle anderen Patienten beträgt die empfohlene Dosis laut Fachinformation 150 mg als subkutane Injektion. Die Gabe von Adalimumab entsprach der Zulassung.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
unzureichendem Ansprechen auf die 150 mg Dosis auf 300 mg erhöht werden können (**Aktuelle Fachinformation**: Psoriasis-Arthritis: Bei Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis oder Patienten, die auf TNFα-Inhibitoren unzureichend ansprechen (inadequate responders; anti-TNFα-IR), beträgt die empfohlene Dosis 300 mg als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen. Jede 300-mg-Dosis wird in Form von zwei subkutanen Injektionen zu je 150 mg verabreicht. *Bei anderen Patienten beträgt die empfohlene Dosis 150 mg als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen. Basierend auf dem klinischen Ansprechen kann die Dosis auf 300 mg erhöht werden.)* Das IQWiG beschreibt darüber hinaus, dass der Zusatznutzen nicht angenommen werden kann für Patienten, die über 65 Jahre alt sind. Begründet wird dies damit, dass keine ausreichende Fallzahl in dieser Gruppe vorliegt. Allerdings gibt es im Umkehrschluss keinerlei Daten, die annehmen lassen würden, dass der in der Gesamtgruppe gesehene Unterschied	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zum Vorteil des SEC nicht (mehr) vorhanden sein sollte, wenn Patienten das 65. Lebensjahr überschritten haben. Daher ist aus medizinischer Sicht diese Altersgrenze arbiträr und der beschriebene Zusatznutzen für alle Patienten anzunehmen. Ein weiterer Unterschied zwischen den Präparaten SEC und ADA, der so nicht erwartet war, ist der Unterschied der Therapieabbrüche in der Exceed -Studie mit 6 (5,5%) vs. 18 (17,8%). Vor dem Hintergrund der Chronizität der Erkrankung und des Bedarfs einer dauerhaften Therapie zur Erkrankungskontrolle kann zumindest indirekt ein Vorteil bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit angenommen werden.	

5.9 Stellungnahme UCB Pharma GmbH

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: UCB

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 74 Nutzenbewertung	Die UCB Pharma GmbH vertreibt in Deutschland das Arzneimittel Cimzia® (Wirkstoff Certolizumab Pegol) auf Grundlage einer für die UCB Pharma SA erteilten Zulassung. Cimzia® ist zugelassen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der axialen Spondyloarthritis, der Psoriasis-Arthritis und der Plaque-Psoriasis. **Anmerkung:** Die zitierte Fachinformation von Cimzia® (Certolizumab Pegol) *„UCB Pharma. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Cimzia 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: 02/2020).)“* entspricht nicht der aktuellen Version. Der aktuell verfügbare Stand ist Juli 2020 [1].	
Modul 3B, S. 100 f.	**Anmerkung:** Die im Modul 3B des Nutzendossiers zu Secukinumab unter Abschnitt 3.3.5 auf S. 100 aufgeführte Summe der Jahrestherapiekosten von Certolizumab Pegol ist nicht korrekt.	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

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die unter Abschnitt 3.3.4 auf S. 89 ff. aufgeführten zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zur Untersuchung auf Infektionen, einschließlich Tuberkulose, fallen in der Erhaltungsphase nicht monatlich an. Auch eine Hautkrebsuntersuchung fällt bei der Behandlung mit Certolizumab Pegol nicht regelhaft an [1]. Somit dürfen Kosten für diese Leistungen bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten in der Erhaltungsphase nicht berücksichtigt werden. **Vorgeschlagene Änderung:** Neben den Arzneimittelkosten pro Jahr fallen für eine Behandlung mit Certolizumab Pegol regelhaft keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.	Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)) sowie um eine Thoraxröntgenaufnahme. Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Secukinumab nicht erforderlich. Zudem sind die Patienten bei einer Therapie mit Adalimumab oder 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 erforderlich[1]. 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 Secukinumab 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,

[1] „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

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

Literaturverzeichnis

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

5.10 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Dezember 2020 eine vom IQWIG erstellte Nutzenbewertung zu Secukinumab (Cosentyx®) von Novartis Pharma GmbH aufgrund eines neuen Anwendungsgebiets veröffentlicht. Secukinumab ist u.a. zugelassen allein oder in Kombination mit Methotrexat für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika unzureichend gewesen ist. In der ersten Nutzenbewertung im Jahr 2016 sah der G-BA hierfür den Zusatznutzen als nicht belegt an. Die erneute Bewertung wird aufgrund des Vorliegens neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse auf Antrag des Herstellers durchgeführt. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der G-BA zwei Patientengruppen unter Nennung mehrerer Behandlungsalternativen fest: (A) Patienten, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben sowie (B) Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Die Bewertung des IQWiG basiert auf der neu vorgelegten Studie EXCEED mit einem direkten Vergleich zu Adalimumab. Bei seiner	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bewertung sieht das IQWiG für die Patientengruppe (A) in der Monotherapie-Anwendung von Secukinumab für die Subgruppe der Patienten < 65 Jahre einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Ursächlich für die Subgruppenbildung war eine Effektmodifikation beim Endpunkt Hautsymptomatik (PASI 100), bei der nur für die Patienten < 65 Jahre ein signifikanter Effekt bestand. Für die Patienten ≥ 65 Jahre sowie die Anwendung von Secukinumab in Kombination mit Methotrexat sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Auch für die Patientengruppe (B) stuft das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt ein. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen beträchtlichen patientenrelevanten Zusatznutzen für die Teilpopulation (A).	
Berücksichtigung von Responder-Analysen: Einzelfallprüfung, statt Anwendung des generischen IQWiG-Richtmaßes Der Hersteller legt in seinem Dossier für eine Reihe an patientenberichteten Endpunkten sowohl Responder-Analysen auf der Basis einer MID-Schwelle wie auch die Ergebnisse mit absoluten Differenzen vor: • körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI): Verbesserung um ≥ 0,35 Punkte • Fatigue (FACIT-Fatigue): Verbesserung um ≥ 4 Punkte	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36): Verbesserung um ≥ 2,5 Punkte bzw. um ≥ 5 Punkte Für die Responder-Analyse zeigt sich dabei für den Endpunkt SF-36 ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Effekt zugunsten von Secukinumab. Die Ergebnisse der Responder-Analyse werden vom IQWiG jedoch nicht berücksichtigt. Stattdessen berichtet das IQWiG nur die Ergebnisse zu absoluten Differenzen. Das Institut wendet dabei den neuen Bewertungsansatz aus den „Allgemeinen Methoden 6.0“ an, wonach eine MID mindestens das generische Richtmaß von 15% der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments erreichen muss, um akzeptiert zu werden. Der vfa hatte die neue und nun erstmalig angewandte Methodik des IQWiG zum Umgang mit Responder-Analysen bereits im Stellungnahme-Verfahren zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 kritisiert (1). Zuletzt hatte der vfa seine Sichtweise zur neuen IQWiG-Methodik gegenüber dem G BA ausführlich dargelegt (2). Der vfa ist der Ansicht, dass die Anwendung eines generischen Richtmaßes zur Bewertung von geeigneten Responder-Schwellen problematisch ist (2): • Das Richtmaß wurde nicht unter Beteilung von Patientinnen und Patienten ermittelt. • Das Richtmaß ist regelhaft höher als die MID-Werte, die bislang in AMNOG-Verfahren akzeptiert wurden. Durch die	In der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich im psychischen Summenscore des SF-36 auf Basis einer Responseschwelle von ≥ 5 Punkten ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Secukinumab gegenüber Adalimumab. Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0 veröffentlicht am 05.11.20201) erachtet das IQWiG für patientenberichtete Endpunkte eine Responseschwelle für Responderanalysen von mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instrumentes (bei post hoc durchgeführten Analysen von genau 15 % der Skalenspannweite) als notwendig, um eine für Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden. Der pharmazeutische Unternehmer hat auf Nachfrage im Nachgang zur mündlichen Anhörung ergänzend Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite zu allen patientenberichteten Endpunkten nachgereicht, um somit für die aktuelle methodische Diskussion einen datenbasierten Vergleich zwischen den bisher akzeptierten MIDs und der neuen IQWiG 15 %-Responseschwelle für Responderanalysen zu ermöglichen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anwendung des Richtmaßes würden fast alle bisher im AMNOG akzeptierten MID Ihre Gültigkeit verlieren. • Das Richtmaß verfolgt einen „one-size-fits-all“-Ansatz, der bestehenden Unterschiedlichkeiten von MIDs nicht gerecht wird, die für bestimmte Patientinnen und Patienten mit Erkrankungen in speziellen Fragebögen individuell verschieden sein können. • Das Richtmaß folgt nicht dem Entwicklungsansatz der internationalen Wissenschaft, die Bewertungsstandards von MIDs durch sinnvolle Qualitätskriterien zu verbessern. Der vfa empfiehlt deshalb (2): 1. Einzelfallprüfung statt „one-size-fits-all“ Der vfa hält eine bedenkenlose Anwendung des generischen Richtmaßes („15%“) für nicht angebracht. Die Eignung des Richtmaßes sollte in G-BA-Bewertungen in jedem Einzelfall geprüft werden. Denn eine MID-Bewertung im „one-size-fits-all“-Ansatz wird den bekannten Unterschieden der Patientensicht auf bedeutsame Ergebnisse nicht gerecht. Zudem wird der Entwicklungsansatz der Wissenschaft zur Verbesserung von Bewertungsstandards mittels sinnvoller Qualitätskriterien dabei außer Acht gelassen. 2. Allgemein akzeptierter Katalog Bewertungskriterien Die Bestrebungen der wissenschaftlichen Gemeinschaft um verbesserte Bewertungskriterien sollten nicht ignoriert, sondern	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
unterstützt werden. Ziel sollte ein allgemein akzeptierter Katalog von Bewertungskriterien sein, der eine angemessene Beurteilung der Zuverlässigkeit von MID erlaubt. Dieser sollte auf Grundlage der bisherigen Empfehlungen und im weiteren gemeinsamen Dialog aus Wissenschaft, Institutionen und Industrie entwickelt werden. Methoden zur Beurteilung von MID sollten erst dann geändert werden, wenn diese Diskussionen eine ausreichende Einigkeit erreicht haben. 3. Verfahrenskonsistenz Bis zur Festlegung einer verbesserten und allgemein akzeptierten Methode sollten die bisher geltenden Bewertungsmaßstäbe nicht geändert werden. Deshalb sollten alle bisher als etabliert bzw. validiert akzeptierten MID aus Gründen der Verfahrenskonsistenz auch weiterhin vom G-BA herangezogen werden. Die im vorliegenden Verfahren vom IQWiG ausgeschlossenen Auswertungen für die patientenberichteten Endpunkte anhand Responder-Analysen sollten vom G-BA herangezogen werden, da dies einem etablierten und validierten MID-Schwellenwert entspricht und die MID-Schwellenwerten für die in zurückliegenden Verfahren vom G-BA bereits akzeptiert wurden.	
Methodisches Vorgehen der IQWiG-Nutzenbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Unternehmers“ verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien und zu berücksichtigten Endpunkten. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Die damit jedoch verbundenen Probleme wurden seitens des vfa stets in den Stellungnahmen zu den zurückliegenden Verfahren ausführlich beschrieben. Insb. nach einem halben Jahr der nun geltenden Vorgehensweise erscheint ein Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, als nicht mehr vertretbar. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung und des Stellungnahmeverfahrens sicherstellen. Mit dem Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung aktuell in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent. Im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens muss das IQWiG die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleisten und zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehren.	
Bekannten Limitationen von Subgruppenanalysen nicht hinreichend gewürdigt Bei den Schlussfolgerungen des IQWiG hinsichtlich der festgestellten Effektmodifikation für den Endpunkt PASI 100	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wurden die bekannten Limitationen von Subgruppenanalysen nicht hinreichend gewürdigt. Insgesamt muss daher die vorgenommene Unterteilung in Subgruppen nach Alter stark hinterfragt werden. Aufgrund der fehlenden Würdigung der methodischen Limitationen von Subgruppenanalysen ist diese Unterteilung für Aussagen zum Zusatznutzen aus der Sicht des vfa nicht sachgerecht. Die Bewertung sollte daher anhand der gesamten relevanten Studienpopulation erfolgen.	Für den Endpunkt PASI 100 zeigt sich eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter. Da die beobachtete Effektmodifikation jedoch nicht abschließend bewertet werden kann, findet diese bei der Bewertung des Zusatznutzens keine Berücksichtigung.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

Literatur:

1. vfa-Stellungnahme zum Entwurf der IQWiG „Allgemeinen Methoden“ Version 6.0 (31. Januar 2020) S. 5 ff.
2. vfa-Papier „Änderung des IQWiG-Methodenpapiers: Patientensicht im AMNOG in Gefahr“ (05. November 2020)

5.11 Stellungnahme Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	22.12.2020
Stellungnahme zu	Secukinumab (Cosentyx®) (2020-09-01-D-576)
Stellungnahme von	*Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

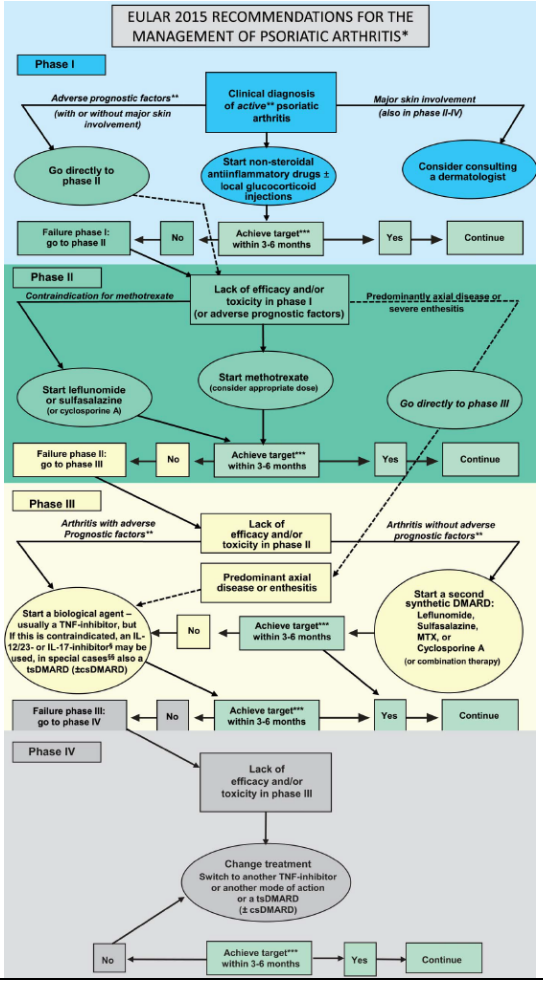
Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1) Der pharmazeutische Unternehmer Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Secukinumab in der Indikation Psoriasis-Arthritis als Hersteller der Wirkstoff bzw. Arzneimittel • 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]**. Die vorgenannten Wirkstoffe werden in dem zur Bewertung eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Novartis Pharma GmbH bzw. Novartis Europharm Limited **[8] [9] [10] [11]**, in den entsprechenden G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie **[12]** und im entsprechenden IQWiG-Bericht **[13]** angeführt.	
2) Die Wirkstoffe Methotrexat, Leflunomid und Sulfasalazin sind zentrale Bausteine in der Behandlung der Psoriasis-Arthritis sowohl in Mono- und Kombinationstherapie und in den	

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

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

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

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

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
3) Ferner beantragt Medac die Ergänzung und Bewertung folgender bislang nicht berücksichtigter Literatur durch den G-BA: • Coates LC et al., Methotrexate Efficacy in the Tight Control in Psoriatic Arthritis Study **[16]**, • Asiri A et al., The effectiveness of leflunomide in psoriatic arthritis **[17]**, • Behrens F et al., Leflunomide in Psoriatic Arthritis: Results From a Large European Prospective Observational Study **[18]**, • Nast A et al., S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update – Kurzfassung Teil 2 – Besondere Patientengruppen und spezielle Behandlungssituationen **[19]**.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

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

Literaturverzeichnis

[1] 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] Novartis Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Secukinumab (Cosentyx®). Modul 1, o.O. 2020

[9] Novartis Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Secukinumab (Cosentyx®). Modul 2, o.O. 2020

[10] Novartis Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Secukinumab (Cosentyx®). Modul 3B, o.O. 2020

[11] Novartis Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Secukinumab (Cosentyx®). 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: Psoriasis-Arthritis, o.O. 2020

[13] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Secukinumab – (Psoriasis-Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung, Köln 2020 (= IQWiG-Berichte Nr. 1006)

[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 pharma-cological 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 & Re-search 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

5.12 Stellungnahme Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)

Datum	21.12.2020
Stellungnahme zu	Secukinumab, PsA IQWiG Bericht A20-80
Stellungnahme von	**Prof. Dr. Matthias Augustin** für Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) PsoNet e.V. – Regionale Psoriasisnetze in Deutschland Nationale Versorgungskonferenz Psoriasis *Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Psoriasis-Arthritis (PsA) ist aus dermatologischer Sicht eine äußerst versorgungsrelevante Erkrankung mit hohem Bedarf nach frühzeitiger Erkennung, interdisziplinärer Diagnosestellung, leitliniengerechter Therapie sowie sachgerechtem Langzeitmanagement[1,2]. Die patientenzentrierte Versorgung ist essentiell und bedarf wiederum der fachübergreifenden Kooperation[3]. Aus Patientensicht führt die PsA zu starken Einbußen der Lebensqualität, die in Verbindung mit einem mittelschweren bis schweren Hautbefall (Psoriasis vulgaris) nochmals stärker ausgeprägt sind[4]. Das gehäufte Vorkommen von Komorbidität wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen und Depression ist durch Primär- und	

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

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

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

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

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Sekundärdatenanalysen in Deutschland belegt[5,6] und trägt zur Gesamt-Krankheitslast sowie zu den hohen Krankheitskosten[7] ebenfalls bei. Zur Prävalenz der PsA in dermatologischer Versorgung liegen fundierte epidemiologische Daten vor. Mehrere unabhängige bundesweite Querschnittstudien, die in Kooperation zwischen Dermatologen und Rheumatologen durchgeführt wurden, haben gezeigt, dass etwa 20% der Patienten mit Psoriasis vulgaris in deutschen Hautarztpraxen eine klinisch aktive PsA aufweisen[8,9]. Aus medizinischen und sozialen Gründen kommt der differenzierten, mit verschiedenen Wirkprinzipien unterlegten Biologika-Therapie der PsA eine große Bedeutung zu. Verbunden damit ist die versorgerische Notwendigkeit, für die Langzeittherapie und für die zu erwartenden Wechsel zwischen verschiedenen Substanzgruppen mehrere gut wirksame und zugleich verträgliche und sichere Therapieoptionen zur Verfügung zu haben. Secukinumab als Vertreter der Interleukin-17-Inhibitoren weist wie auch der Interleukin-17-Inhibitor Ixekizumab, der IL-12/23-Blocker	

[5] Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M: Co-Morbidity and Age-Related Prevalence of Psoriasis – Analysis of Health Insurance Data in Germany. Acta Derm Venereol 2010; 90 (2): 147-151

[6] Augustin M, Glaeske G, Radtke MA , Christophers E, Reich K, Schaefer I: Epidemiology and Comorbidity of Psoriasis in Children. Br J Dermatol 2010; 162 (3): 633-636

[7] Sohn S, Schoeffski O, Prinz J, Reich K, Schubert E, Waldorf K, Augustin M: Cost of Moderate to Severe Plaque Psoriasis in Germany: A Multicenter Cost-of-Illness Study. Dermatology 2006; 212: 137-144

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

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

Stellungnehmer: DDG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ustekinumab sowie die TNF-alpha-Inhibitoren Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Golimumab und Certolizumab eine Indikation für die Behandlung der PsA auf. Mit dem vorliegenden Stellungnahmeverfahren werden neue klinische Daten zur Erweiterung der Nutzenbewertung für Secukinumab vorgelegt. Vor diesem Hintergrund nimmt Prof. Augustin in Vertretung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Regionalen Psoriasisnetze in Deutschland (PsoNet) sowie als Sprecher der Nationalen Versorgungskonferenz zur Psoriasis im vorliegenden Anhörungsverfahren Stellung.	

Stellungnahme zu speziellen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
6	Zitat: „Für den Endpunkt Hautsymptomatik erhoben mit dem PASI 100 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab. Für diesen Endpunkt zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Insgesamt ergibt sich daraus für den Endpunkt Hautsymptomatik für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse dieses Endpunkts ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab..“ Stellungnahme: „Es gibt keinen medizinischen oder versorgerischen Grund, in der vorliegenden Studie eine gesonderte Betrachtung der Patienten über 65 Jahre durchzuführen. Die äußerst geringe Fallzahl erlaubt es nicht, für diese Subgruppe sinnvolle Berechnungen oder gar Schlussfolgerungen vorzunehmen. Aus klinischer Sicht ist die Altersgrenze von 65 Jahren irrelevant, und es ist angesichts der anderslautenden Studienlage nicht davon auszugehen, dass Patienten über 65 Jahre eine schlechtere Ansprechquote haben.	Für den Endpunkt Hautsymptomatik erhoben mit dem PASI zeigt sich sowohl in der Remission der Hautsymptomatik (PASI 100) als auch im PASI 90- und PASI 75-Response jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab. Für den Endpunkt PASI 100 zeigt sich eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter. Da die beobachtete Effektmodifikation jedoch nicht abschließend bewertet werden kann, findet diese bei der Bewertung des Zusatznutzens keine Berücksichtigung.

22	Zitat: „Aufgrund der Anlage des Instruments erlauben Auswertungen zu PASI 90 oder PASI 75 deshalb keine Rückschlüsse dazu, wie belastend die verbleibenden Symptome für die Patientinnen und Patienten sind..“ Stellungnahme: Die vom IQWIG in der vorliegenden wie auch in vorausgehen Berichten getroffene Feststellung, dass PASI 75 und PASI 90 keine auswertbaren Endpunkte sein, widerspricht der gesamten Weltliteratur, der deutschen Leitlinie wie auch der Auffassung unter Experten. Auf die vorausgehenden Ausführungen des Stellungnehmenden hierzu sei verwiesen, insbesondere im Stellungnahmeverfahren zu Secukinumab 2015.	
23	Zitat: „Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [9,10] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durch-geführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite)..“ Stellungnahme: Für die postulierte fixe Festlegung von mindestens 15 % Skalenspannweite eines Instrumentes als Ergebniskriterium gibt es keine hinreichende Datenlage, sie ist auch aus Sicht der MCID-Forschung nicht sachgerecht. Die von pU eingereichte Größe von fünf Punkten Unterschied ist beim SF-36 hingegen akzeptabel.	Auf Basis des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 5 Punkten zeigt sich für den psychischen Summenscore (MCS) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab. Eine Relevanzschwelle von ≥ 5 Punkten kann im vorliegenden Fall als hinreichende Annäherung an eine geeignete MID für die Summenskalen des SF-36 akzeptiert werden. Daher wird vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion sowohl die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % als auch die Responderanalyse mit einer Responseschwelle von ≥ 5 Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die methodische Diskussion zum weiteren Vorgehen im G-BA ist noch nicht abgeschlossen.

25	Zitat: „Für das Ergebnis des Endpunkts Gesamtmortalität ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial wegen unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen (Studienabbrecher: Secukinumab-Arm [5,5 %] vs. Adalimumab-Arm [16,8 %]). Dies führt zu einem hohen Anteil nicht vollständig in der Auswertung berücksichtigter Personen bzw. zu einem großen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen im Anteil nicht vollständig in der Auswertung berücksichtigter Personen.“ Stellungnahme: In der vorliegenden wie auch in bereits vorausgehenden Studien zur Psoriasis fand sich bei minderwirksamen Therapiearmen häufig eine erhöhte Rate vorzeitiger Therapieabbrüche. Eine Disparität der Abbruch – Raten in vorliegender Höhe kann jedoch kein Anlass für die Zuschreibung eines hohen Verzerrungspotenzial sein.	Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis einer randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Studie, in der Secukinumab über einen Zeitraum von 52 Wochen gegenüber Adalimumab untersucht wurde. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotential wird daher als niedrig eingestuft. Unsicherheiten zum Umgang mit fehlenden Angaben zu den Variablen, die für die multiple Imputation verwendet wurden, sowie zur Anzahl der tatsächlich beobachteten Responder, konnten anhand der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Angaben ausgeräumt werden. Dadurch ergibt sich insbesondere für die Ergebnisse zum PASI ein niedriges Verzerrungspotenzial.
33	Zitat: „Für den psychischen Summenscore weicht dies von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung von ≥ 5 Punkten einen Zusatznutzen von Secukinumab ableitet. Für den körperlichen Summenscore entspricht dies der Einschätzung des pU..“ Stellungnahme: siehe auch Kommentar zu Seite 23: der angenommene minimale klinisch relevante Unterschied von >= 5 Punkten im SF 36 ist akzeptabel.	

34	Zitat: „DLQI Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über den DLQI zeigt sich für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit DLQI 0 oder 1 zu Studienende kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Responderanalysen für die Ableitung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt und auf Basis der mittleren Veränderung des DLQI einen Zusatznutzen von Secukinumab im Vergleich zu Adalimumab ableitet..“ Stellungnahme: Die Mittelwertdifferenz im DLQI ist als relevanter Outcome anzusehen. Wenngleich häufig auch der Zielwert 0/1 zu Grunde gelegt wird, kann auch mit einer MCID gerechnet werden. Auf die einschlägige Literatur hierzu (zum Beispiel Basra 2015[1]) sei verwiesen.	Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über den DLQI zeigt sich für den Anteil der Patienten mit DLQI 0 oder 1 zu Studienende kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

[1] Basra MK, Salek MS, Camilleri L, Sturkey R, Finlay AY. Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): further data. Dermatology. 2015;230(1):27-33.

37	Zitat: „Für die Einschätzung der Schwere der Symptome wird auf die Daten zu Studienbeginn zurückgegriffen. Dabei liegt der mittlere PASI-Wert zu Studienbeginn für die Patientinnen und Patienten der berücksichtigten Teilpopulation unterhalb von 20 (Secukinumab-Arm: 16,2; Adalimumab-Arm: 15,0). Die PASI-Werte liegen damit im Mittel eher in einem nicht schwerwiegenden Bereich [13,14]. Daher wird der Endpunkt Hautsymptomatik (PASI 100) für diese Patientinnen und Patienten der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.“ Stellungnahme: Zur uneinheitlichen Klassifikation des Schweregrades bei Psoriasis sei auf vorausgehende Anmerkungen verwiesen. In keinem Falle ist die alleinige Betrachtung über den PASI-Wert hinreichend für die Ermittlung des Krankheitsschweregrades, sondern muss auch der Lebensqualitätswert (z.B. DLQI) mit einbezogen werden. Zum anderen kann nicht zwingend formuliert werden, dass der PASI-Bereich von 10-20 einen mittleren Schweregrad darstellt. Vergleiche hierzu die Ausführungen zu den vorausgehenden Anhörungen bei Psoriasis.	

47	Zitat: „Im Rahmen der Routinedatenanalyse wurde eine Anzahl von 10 215 Patientinnen und Patienten in der GKV mit einer gesicherten Diagnose der Psoriasis-Arthritis identifiziert. Dies entspricht einer Prävalenzrate von rund 0,3 %.: Stellungnahme: Die Prävalenzrate aus den GKV-Routinedaten stellt mit hoher Wahrscheinlichkeit eine erhebliche Unterschätzung der wahren Prävalenz da. Grund dafür ist das vergleichsweise hohe Aufkommen an nicht diagnostizierter Psoriasis-Arthritis, auf das in den vorausgehenden Stellungnahmen bereits ausführlich eingegangen wurde. Verwiesen sei hier auf zwei große bundesweite Studien, in denen sich bei Psoriasis aller Schweregrade in dermatologischer Versorgung eine Prävalenz der Psoriasis-Arthritis von etwa 20 % fand[Fehler! Textmarke nicht definiert.,Fehler! Textmarke nicht definiert.], was bei einer mittleren Einjahresprävalenz für Psoriasis von 2,5 % einer Prävalenz der PsA in der Bevölkerung von ca. 0,5 % entspricht.	

50	Zitat: „Zu Schritt 1: Prävalenz der Psoriasis-Arthritis in der GKV Der pU ermittelt eine Anzahl von 218 317 Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis in der GKV für das Jahr 2017. Zum Abgleich liegt diese Schätzung über den in vorherigen Verfahren mittels beauftragter GKV-Routinedatenanalysen mit unterschiedlicher Daten- grundlage ermittelten Patientenzahlen in diesem Schritt [11,15,79,80] (z. B. in den Verfahren aus dem Jahr 2018 zu Ixekizumab [11] mit 199 933 Patientinnen und Patienten oder zu Tofacitinib [15] mit 131 469 bis 180 770 Patientinnen und Patienten). Stellungnahme: Unter Berücksichtigung der vorausgehenden Hinweise zur Unterschätzung der Prävalenz von Psoriasis-Arthritis ist auch hier davon auszugehen, dass die Gesamtzahl der betroffenen Personen mit PsA in Deutschland in der GKV-Population deutlich über 300.000 und damit erheblich höher als vorgenannt liegen wird. Die als Referenz herangezogen Abschätzungen in den Nutzenbewertungen zu Ixekizumab stellen keine validen Vergleichsgrundlagen dar, da hier ebenfalls die gleichen Verzerrungen vorliegen.	Die vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelten Angaben sind zum Teil methodisch nicht nachvollziehbar und insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Daher werden den Angaben die Daten aus dem Beschluss des G-BA zu Ixekizumab im Indikationsgebiet Psoriasis-Arthritis aus dem Jahr 2018 zugrunde gelegt.

56	Zitat: „Für die Berechnung des körpergewichtsabhängigen Verbrauchs von Infliximab [90] ermittelt der pU basierend auf Gewichtsangaben aus 13 Studien ein Durchschnittsgewicht von Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis in Deutschland von 85,85 kg. Wird hingegen das durchschnittliche Körpergewicht gemäß der aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [93] von 77,0 kg zugrunde gelegt, so ergibt sich für Infliximab ein niedrigerer Verbrauch. Stellungnahme: Wie bereits in zahlreichen Stellungnahmen zu Psoriasis-Verfahren angemerkt, ist das mittlere Körpergewicht einer Person (beide Geschlechter) mit Psoriasis und mit Psoriasis – Arthritis bei 85 kg anzusetzen. Darauf weisen sowohl die großen versorgungswissenschaftlichen Querschnittsstudien wie auch das deutsche Psoriasis-Register PsoBest hin. Es ist nicht nachvollziehbar, wieso hier immer noch Daten von Normalpersonen aus dem Mikrozensus zu Grunde gelegt werden.	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.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

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

hier: Secukinumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Januar 2021
von 10.01 Uhr bis 11.24 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

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

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

Herr Dr. Russ
Herr Görgen

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

Frau Mielke
Frau Schulat

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

Frau Mandel
Frau Hohmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Stein
Herr Oberstedt

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

Frau Schaser
Frau Dr. Bocuk

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

Herr Dr. Dykukha
Frau Dr. Sickold

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

Herr Dr. Keßel
Herr Dr. Dombrowsky

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

Herr Bahr
Herr Henk

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

Herr Dr. Behrens

Angemeldete Teilnehmer der **Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG):**

Herr Dr. von Kiedrowski,
Herr Prof. Dr. Augustin

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:01 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zur ersten Sitzung des Unterausschusses im neuen Jahr. Ich wünsche Ihnen allen ein frohes neues Jahr. Es kann eigentlich nur besser werden, zumindest was die äußeren Rahmenbedingungen angeht. Wir haben heute Anhörungen, jetzt dreimal in Folge Secukinumab, §-35a-Verfahren, erstes Verfahren Anwendung zur Psoriasis-Arthritis, neue wissenschaftliche Erkenntnisse für die Patientengruppe a. Hier gibt es eine Dossierbewertung des IQWiG vom 27. November 2020. Zu dieser Dossierbewertung des IQWiG haben Stellungnahmen abgegeben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Novartis Pharma GmbH, dann die Deutsche Dermatologische Gesellschaft in Gestalt von Herrn Professor Augustin, die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V., AbbVie, Almirall, Amgen GmbH, Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KG, Janssen-Cilag, Lilly Deutschland, Medac, UCB und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Auch im neuen Jahr hat sich am Prozedere nichts geändert.

Ich muss zunächst für unser Protokoll, da wir wieder ein Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten da sein Herr Dr. Kress, Herr Dr. Wasmuth, Herr Dr. Melzer und Frau Dr. Veit, für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie Herr Dr. Behrens, für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft Herr Dr. von Kiedrowski und Herr Professor Dr. Augustin, für Lilly Deutschland Herr Dr. Russ und Herr Görgen, für Janssen-Cilag Frau Mielke und Frau Schulat, für Bristol Myers Squibb Frau Mandel und Frau Hohmann, für Amgen Frau Stein und Herr Oberstedt, für AbbVie Frau Schaser und Frau Dr. Bocuk, für Almirall Hermal Herr Dr. Dykukha und Frau Dr. Sickold, für UCB Herr Dr. Keßel und Herr Dr. Dombrowsky, für medac Herr Bahr und Herr Henk und für den vfa Herr Dr. Rasch. – Danke schön. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte seiner Stellungnahme zur Dossierbewertung des IQWiG darzustellen, danach werden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das? Herr Dr. Kress, machen Sie das? – Okay, Herr Dr. Kress, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Kress (Novartis): Danke schön. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Danke für die Einladung zu der Anhörung heute. Wir haben, wie Sie schon gesagt haben, drei Anhörungen zu Secukinumab; das ist die erste davon, in der es um Psoriasis-Arthritis geht. Das ist eine entzündliche Erkrankung von Gelenken, Sehnen und der Haut. Von unserer Seite sind heute Frau Christina Veit aus der Medizin dabei, Herr Timo Wasmuth und Herr Nima Melzer aus der Gesundheitsökonomie. Mein Name ist Andreas Kress, ich leite den Bereich Market Access.

Secukinumab ist bei der Psoriasis-Arthritis oder bei der PsA schon länger zugelassen, und bisher gab es noch keine direkt vergleichenden Daten für die Nutzenbewertung. Wir haben eine direkt vergleichende Studie durchgeführt und auf der Basis dieser neuen Studie die Nutzenbewertung beantragt. Ich würde gerne auf drei Dinge eingehen, einmal auf das Studiendesign, zweitens auf die Patienten und drittens auf die Ergebnisse.

Zum Design: Die EXCEED-Studie ist eine randomisierte doppelblinde Studie; sie vergleicht Secukinumab und Adalimumab bei der Psoriasis-Arthritis. Kurz zu den Patienten: Die EXCEED-Studie liefert Daten für Biologika-naive Patienten. Das heißt, die Patienten hatten

außerdem eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis. Die Patienten leiden also unter zwei Dingen: Das sind eine schmerzhafte Entzündung der Gelenke und der Sehnen und eine großflächige Entzündung der Haut. Das heißt, die Haut wird dick, gerötet, schuppt, sie juckt, ist rissig und schmerzt. Die Patienten wissen oft nicht, was sie anziehen sollen, und es ist ihnen auch unangenehm, wenn diese Hautareale zu sehen sind. Das heißt, die Psoriasis-Arthritis führt einmal zu körperlichen Einschränkungen und auch zu einer psychischen Belastung. Die Patienten haben daher insgesamt eine deutlich beeinträchtigte Lebensqualität.

Jetzt zum dritten Punkt, zu den Ergebnissen: In der EXCEED-Studie war Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab signifikant überlegen, und zwar in zwei Punkten: einmal der Hautsymptomatik. Die entzündeten und schmerzhaften Hautareale haben sich erholt, teilweise sogar vollständig. Secukinumab war auch in der Lebensqualität überlegen. Das macht bei den Patienten einen sichtbaren und spürbaren Unterschied. Den sieht man in den positiven Ergebnissen zum PASI, zum SF-36 und zum DLQI.

Das IQWiG bestätigt einen beträchtlichen Zusatznutzen. Bei den folgenden vier Punkten besteht noch Diskussionsbedarf. Das ist erstens der PASI. Das IQWiG berücksichtigt lediglich PASI-100 und klammert PASI-75 und PASI-90 aus. Der zweite Punkt ist der SF-36. Das IQWiG wendet hier das Methodenpapier an. Damit werden signifikante Ergebnisse zum SF-36 ausgeklammert, und wir würden uns wünschen, dass die Responderanalyse des SF-36 anerkannt wird. Drittens der DLQI: Wir haben die Einzelanalysen des DLQI eingereicht, und diese Analysen bestätigen die Überlegenheit von Secukinumab bei Juckreiz und Schmerz. Der vierte Punkt sind die Patienten über 65 Jahre. Hier hat das IQWiG eine Einschränkung des Zusatznutzens vorgenommen. Der Zusatznutzen wurde nur bei Patienten unter 65 Jahren bestätigt, und diese kleine Gruppe über 65 Jahre wurde ausgeschlossen; das waren jeweils 7 Patienten. Aus unserer Sicht ist hier nur die Gesamtpopulation zu betrachten.

Insgesamt zeigen die Daten Überlegenheit von Secukinumab, und zwar bei Hautsymptomen und bei der Lebensqualität und dies in jeder Altersgruppe. Somit sehen wir für Secukinumab in der Indikation Psoriasis-Arthritis einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Kress, für diese Einführung, für die Benennung der aus Ihrer Sicht wichtigen Punkte. Ich würde jetzt mit einer Frage an die Praktiker, an die Kliniker beginnen, und danach können wir in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Eine wesentliche Rolle, auch bei der Abgrenzung innerhalb der Untergruppen in der Patientengruppe a ist aus der Fragestellung Hautbeteiligung oder sonstige Symptomatik abgeleitet worden. Deshalb würde mich interessieren, welchen Stellenwert eine Hautbeteiligung im Indikationsgebiet Psoriasis-Arthritis hat. Spannender ist die Frage, ob sich die Symptome der Haut unabhängig von der Arthritis-Symptomatik bewerten lassen. Das wäre etwas, mit dem man zunächst einmal einsteigen könnte, um dann auf die anderen Punkte zu kommen; denn Sie sagen zu Recht, man sieht hier Verbesserungen bei der Hautsymptomatik, und das müssen wir zunächst einmal einordnen. Die Frage würde ich an Herrn Augustin, Herrn von Kiedrowski und Herrn Behrens richten. Möchte jemand von Ihnen etwas dazu sagen? – Ja, ich sehe Herrn Professor Augustin. Bitte schön, Herr Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Vielen Dank. – Ich denke, wir können alle drei fast gleichlautend etwas dazu sagen. Ein Punkt ist, dass die Hautbeteiligung bei der Psoriasis-

Arthritis nicht nur definitorisch für die Diagnosestellung eine Rolle spielt, sondern auch versorgerisch bedeutend ist, weil ein Großteil, über 90 Prozent, der Patienten mit Psoriasis-Arthritis eine Hautbeteiligung relevanter Art aufweist, die behandlungsbedürftig ist. Da mögen die Zahlen bei den Patienten etwas unterschiedlich sein. Die Rheumatologen sehen möglicherweise mehr noch den Gelenkstatus, der vielleicht mit wenig Hautbeteiligung im Vordergrund steht, als bei den Dermatologen. Aber wir haben große Versorgungsstudien gemacht und gesehen, dass Patienten mit Psoriasis, die eine Arthritis haben, sogar signifikant mehr Hautbeteiligung haben, einen höheren Schweregrad im PASI, signifikant stärkere Einbußen der Lebensqualität, signifikant mehr verlorene Arbeitstage, und insgesamt ist die Kombination aus Psoriasis-Arthritis und der Hautbeteiligung das, was einen besonders hohen Schweregrad hervorruft. In der Versorgung sind es vorwiegend auch wir Dermatologen, die diese Patienten sehen. Über 60 Prozent der Patienten sind in dermatologischer Versorgung, nicht auslassend, dass auch die Rheumatologen relevant versorgen. Aber es ist für uns ein tagtägliches Tun, dass wir es mit der Arthritis und der schweren Psoriasis an der Haut gleichermaßen zu tun haben. Insofern sind beides relevante Endpunkte in der Versorgung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Augustin. – Vielleicht ergänzend noch aus der Sicht der Rheumatologen. Herr Dr. Behrens, sehen Sie das auch so?

Herr Dr. Behrens (DGR): Ich kann gerne etwas ergänzen. Ich entschuldige mich, dass meine Kamera nicht funktioniert. Irgendwie erlaubt man es mir hier in der Klinik nicht, sie zu aktivieren. – Ich kann mich den Worten von Herrn Professor Augustin nur anschließen. Aus rheumatologischer Sicht ist es so, dass man die Hautmanifestation, die Erkrankung sine Psoriasis, wie es das Wort der Erkrankung schon beschreibt, definiert. Es gibt bei der Erkrankung sine Psoriasis seltene Fälle ohne Hautbeteiligung; die sind die Ausnahmen. Wir gehen inzwischen davon aus, dass pathophysiologisch die Hautmanifestation und die zugrunde liegende Dysregulation des Immunsystems bei beiden Manifestationsformen ähnlich sind. Wir gehen inzwischen sogar davon aus, dass es eine Art Köbner-Phänomen, wie wir es von der Haut kennen, auch beim muskuloskeletalen System gibt.

Zu der Frage, wie relevant die Hautmanifestation bei den Psoriasis-Arthritis-Patienten in unserem Versorgungsalltag ist, muss man sagen, dass wir Rheumatologen das in der Vergangenheit sicherlich eher unterschätzt haben. Wir haben seit einiger Zeit im Deutschen Rheumaforschungszentrum in Berlin ein spezielles Register für die Psoriasis-Arthritis und die Spondylarthritiden. Aus den ersten tausend Patienten, die da eingeschlossen sind, sehen wir – – Wir setzen jetzt systematisch den DLQI, diesen auf die Haut bezogenen Lebensqualitätsfragebogen ein und sehen, dass nahezu die Hälfte der Patienten hier einen pathologischen Wert aufweist. Das heißt, mehr als die Hälfte unserer Patienten in der rheumatologischen Versorgung, die primär wegen der muskuloskeletalen Beschwerden zu uns kommen, haben schon allein im Pathologischen und Behandlungsbedürftigen Einschränkungen der Lebensqualität ausschließlich in Folge ihrer Haut. Insofern sehen wir das genauso holistisch. Wir wollen sowohl die muskuloskeletalen Manifestationen als auch die Hautmanifestationen kontrolliert haben.

Was ich ergänzen möchte, ist die Prognose bezüglich der Komorbiditäten und insbesondere des kardiovaskulären Ereignisses. Es gibt aus dem letzten Jahr vom amerikanischen Kongress erste Daten, die gezeigt haben, dass die ausschließliche Kontrolle des muskuloskeletalen Systems über die Scores, die wir nur für die Gelenke erheben, nicht

ausreicht, um das gesteigerte kardiovaskuläre Risiko auf ein Normalitätsniveau zu senken; wenn wir aber Scores wie den sogenannten minimal disease activity nutzen, der die Hautkomponente einschließt, dann schon. Das bedeutet, selbst wenn wir einen Patienten in kompletter Remission bei den muskuloskeletalen Symptomen, aber nicht bei den kutanen haben, besteht das Restrisiko, dass es uns nicht gelingt, das kardiovaskuläre Risiko, das oft lebenslimitierend ist, auf ein normales Niveau zu reduzieren. Deshalb: Ja, wir würden beide Komponenten sehen. Wir sehen auch aus Patientenumfragen, dass bei Patienten mit Schuppenflechte und Arthritis sowie muskuloskeletaler Komponente, die viele Symptome der Haut, sage ich einmal, overruled – – Wenn man nicht mehr laufen kann, steht das im Vordergrund, wenn wir das aber kontrollieren, nimmt die Bedeutung der Hautmanifestation in Einschränkung der Lebensqualität zu. Ja, wir würden gerne beides suffizient behandelt sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Behrens. – Jetzt habe ich noch ergänzend Herrn Dr. von Kiedrowski. Dann haben sich Frau Bickel, KBV, und Frau Teupen, PatV, gemeldet. – Herr von Kiedrowski, bitte schön.

Herr Dr. von Kiedrowski (DGG): Guten Morgen! Ja, ich würde das gerne aus dem Versorgungsalltag unterstreichen. Tatsächlich sehen wir Dermatologen zu Beginn dieses komplexen Krankheitsbildes sehr viel mehr die Hautpatienten. Wir wissen aber, dass ein Großteil, dem schon die Haut große Probleme macht, im Laufe der Entzündungskarriere eine Gelenkbeteiligung dazu entwickelt. Insofern ist es tatsächlich für den Versorgungsalltag sehr wichtig, beides im Auge zu behalten. Gerade der DLQI ist bei Patienten, die beides in ihrer Krankheitsgeschichte haben, von großer Bedeutung, weil es für die Patienten mitunter kaum richtig differenzierbar ist, ob das Schmerzgeschehen, was … (akustisch unverständlich) und durch die Gelenkentzündung, die im Endeffekt, wenn Sie Knie oder Ellenbogen nehmen, im gleichen Segment sozusagen verlaufen, zustande kommen, sodass es in der Einschränkung der Lebensqualität ein großes Überlappen gibt, sowohl durch sichtbare Hautveränderung als auch durch die starke Hautentzündung und davon ausgehenden Schmerzen und letztlich durch das Krankheitsbild im Bereich der Gelenke und MTs. Insofern ist gerade der DLQI einer der ganz wichtigen Faktoren. Sie bekommen ein vernünftiges Behandlungsergebnis auf keinen Fall zustande, wenn Sie sich nur auf ein Integument, also nur auf die Gelenke oder nur auf die Haut konzentrieren. Es ist für viele Patienten ganz wichtig, beide Erkrankungen möglichst effektiv und möglichst frühzeitig zu behandeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. von Kiedrowski. – Frau Bickel, KBV, bitte.

Frau Bickel: Zwei Fragen an die Kliniker: Zum einen ist das Medikament Secukinumab auch in Kombination mit Methotrexat zugelassen. Hier sind keine direktvergleichenden Studiendaten vorgelegt worden. Wie setzen Sie dann Ihre IL17 Antikörper in der Praxis ein, mit oder ohne Methotrexat? Die zweite Frage an die Kliniker: Wie ist der Stellenwert der neuen IL17-Antikörper in der Behandlung der Psoriasis-Arthritis?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Wer möchte antworten? – Herr Augustin, dann Herr von Kiedrowski.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Gerne. Danke. – Zur ersten Frage, Frau Bickel: Die Kombination von Secukinumab mit Methotrexat ist bei uns in der Versorgungsroutine eine

Rarität. Wir setzen normalerweise Secukinumab als Monotherapie ein. Das gilt für weit über 200 Patienten, die ich an unserem Zentrum selbst überblicke. Aber auch in den Registerdaten im deutschen Psoriasis-Register PsoBest, in dem wir mehrere tausend Patienten haben, die Secukinumab bekamen, finden wir bei Psoriasis-Arthritis praktisch nie eine Kombination mit Methotrexat. Das mag bei einigen wenigen in der Rheumatologie anders sein. Da bin ich auf den Kommentar von Herrn Behrens gespannt. Zum zweiten Teil der Frage: Können Sie die noch einmal sagen? Es tut mir leid.

Frau Bickel: Sehr gerne. – Mir ging es um die Stellenwerte IL17-Inhibitoren im Vergleich TNF-alpha-Inhibitoren.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Danke. – Inzwischen ist bundesweit das Versorgungsaufkommen der Interleukin-17-Blocker in der Dermatologie bei Psoriasis und Psoriasis-Arthritis höher als das der TNF-alpha-Antagonisten. Es wird zum einen im Firstlinestatus weitaus häufiger die Interleukin-17-Blockade gemacht. Sie ist die am häufigsten verordnete im Erstlinienstatus. Auch in der Zweitlinientherapie hat schon seit längerem die Interleukin-17-Blockade durch Dermatologen die der TNF-Blocker überholt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Augustin. – Herr von Kiedrowski, dann Herr Behrens.

Herr Dr. von Kiedrowski (DGG): Auch von meiner Seite ganz klar als ersten Hinweis: Für eine Kombination von IL17-Antagonisten und Methotrexat kenne ich kaum ein Beispiel aus der eigenen Praxis, und wir versorgen sicherlich gut 350, 400 Patienten in der Routinepraxis mit Biologika. Das ist eine Option gewesen, sage ich einmal, und auch vielleicht noch gängig bei der Gabe von Anti-TNF. Dort hat man es vielleicht sogar teilweise vorher gehabt. Wir haben bestimmte Algorithmen, dass gegebenenfalls ein Dimat wie Methotrexat bei den leichteren Fällen primär und Firstline gegeben werden kann. Insofern ist bei einem ganzen Teil der Patienten im Laufe des Krankheitsgeschehens Methotrexat bereits in der Anwendung ausgereizt. Der Stellenwert heute ist tatsächlich, dass aufgrund der höheren Wirksamkeit, insbesondere auf die Haut, bei gleichzeitiger Gelenkbeteiligung ein IL17-Antagonist auf jeden Fall vorgezogen würde, bevor ich es über ein Anti-TNF plus MTX versuche, weil dort deutlich mehr Nebenwirkungen, insbesondre durch das MTX, gegebenenfalls auch in Komedikation zu beachten sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich noch Herrn Behrens, danach die Nachfrage von Frau Bickel, dann Frau Teupen. – Herr Dr. Behrens, bitte.

Herr Dr. Behrens (DGR): Bezüglich der Frage Kombination aus rheumatologischer Sicht: Sie adressieren die Frage sicherlich an uns als Rheumatologen, weil wir prinzipiell große Freunde des Methotrexats sind und das in vielen Bereichen unser Anchor Drug ist, wie wir es sagen. Aber das gilt vorwiegend für die rheumatoide Arthritis. Das gilt nicht in gleicher Weise für die Psoriasis-Arthritis. Bei der Psoriasis-Arthritis haben wir zwei Probleme. Das erste: Die Wertigkeit von Methotrexat zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis ist, um es vorsichtig zu sagen, strittig, auch wenn es in verschiedenen Leitlinien und Therapieempfehlungen als Firstline angegeben ist. Hier möchte ich noch mal betonen und festhalten lassen, dass es keine randomisierte, ordentlich gepowerte klinische Prüfung gibt, die die Überlegenheit von Methotrexat gegen Placebo bei der Behandlung der Psoriasis-Arthritis gezeigt hat; ganz im

Gegenteil: Die größte Studie zu Methotrexat bei PsA, die sogenannte MIPA-Studie, hat keinen Unterschied versus Placebo gezeigt. Das bedeutet, schon alleine in der Monotherapie ist bei Methotrexat die Evidenz für die Bedeutung in der Behandlung der PsA gering.

Das Zweite ist: Brauche ich es als Kombinationspartner? Auch da wieder: Wir Rheumatologen sind in vielen Bereichen sehr rheumatoide Arthritis-lastig. Da haben wir sehr gute Daten, dass die Biologika, insbesondere TNF-Blocker, aber auch Rituximab, also B-Zell-depletierenden Therapien oder IL6-inhibierenden Therapien in der Kombination mit Methotrexat einen höheren Wirkeffekt haben. Keinerlei dieser Daten gibt es für die Psoriasis-Arthritis. Deshalb hat für mich auf Basis der Daten die Kombination von Methotrexat für die Psoriasis-Arthritis keinen relevanten Stellenwert.

Zum Stellenwert Secukinumab oder IL17-Inhibition in der Psoriasis-Arthritis ganz generell müssen wir sagen, dass wir zwei Head-to-Head-Studien haben, eine für Ixekizumab und eine für Secukinumab. In beiden Head-to-Head-Studien kommt im Wesentlichen heraus, dass es nach allen Daten, die wir sehen und Subgruppenanalysen, die wir haben, und sekundären Endpunkten, auch wenn die Studien nicht auf Nichtunterlegenheit gepowert waren, keinen berechtigten Hinweis gibt, der davon ausgehen ließe, dass Secukinumab oder Ixekizumab in der Kontrolle der muskuloskeletalen Symptome unterlegen sei, sondern es ist nach allem, was wir sehen, gleichwertig und zeigt bei den Hautkompartimenten eine sichere Überlegenheit. Insofern hängt es vom Phänotyp des individuellen PsA-Patienten ab, ob er nach Versagen von konventionellen Therapien entweder primär ein IL17 inhibierendes Therapieprinzip bekommt oder aber ein TNF-inhibierendes Therapieprinzip. Aber bei klarer Überlegenheit und anzunehmender Nichtunterlegenheit spielt die Beschaffenheit und Betroffenheit der Haut eine wesentliche Auswahlkomponente. Aber es gibt auch andere Kriterien wie Sicherheit, die hier mit hineinspielen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Behrens, für diese Ausführungen. – Jetzt eine Nachfrage von Frau Bickel, dann Frau Teupen, Herr Marx vom GKV-SV. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Das finde ich sehr interessant, was Sie sagen, weil sich sowohl in den Studiendaten von Secukinumab als auch von Ixekizumab widerspiegelt, dass die deutliche Effekte auf die Haut zeigen, aber alles, was Daktylitis, Enthesitis etc. ist, dass sich da eigentlich keine Unterschiede zwischen TNF-alpha-Blockern und in dem Fall Secukinumab zeigen. Bei Ixekizumab war es nur in Bezug Enthesitis.

Darf ich noch mal kurz nachfragen: Würden Sie einem der IL17-Antikörper den Vorzug geben? Sehen Sie irgendwie auch klassische Unterschiede zwischen Ixekizumab und Secukinumab?

Herr Dr. Behrens (DGR): Zuerst möchte ich korrigieren, wie Sie meine Aussage interpretiert haben. Ich habe nicht gesagt, dass ich keine Hinweise sehe, dass IL17 bei muskuloskeletalem System überlegen sein könnte, sondern ich habe gesagt, dass ich aktuell keine Hinweise sehe, die darauf hindeuten würden, dass IL17-Inhibition einer TNF-Inhibition bei muskuloskeletalem System unterlegen ist. Bezüglich der enthesalen Manifestationen gibt es in manchen Studien zum Beispiel Zeitpunkte, wo es durchaus Hinweise gibt, dass eine Überlegenheit da sein könnte; das ist aber bislang so nie gezeigt worden, jedenfalls nicht konfirmatorisch. Aber ich möchte mich nicht so interpretiert sehen, dass ich gesagt habe, dass Secukinumab in keiner

der muskuloskeletalen Domänen sicher nicht besser ist. Ich wollte nur sagen, dass es keinen Hinweis gibt, dass es schlechter sei. – Das zur Klarstellung.

Für mich ist es relativ klar: Wir haben die reine Arthritis-Domäne, also da, wo wir Synovitis haben, ähnlich wie bei der rheumatoiden Arthritis auch, wo wir intrakapsulär, im Gelenk eine Entzündung haben, da, glaube ich, ist eine klare Gleichwertigkeit. Bei denen, die extrakapsuläre, also extraartikuläre muskuloskeletale Manifestationen haben – dazu zähle ich die Daktylitis, Enthesitis und andere Entzündungsmanifestationen –, diskutieren wir in der Szene tatsächlich, ob IL23-, IL17- Pathways vielleicht einen Vorteil haben. Der ist aber so in robusten Studien noch nie gezeigt worden. – Das noch zur Ergänzung.

Es gibt eine kleine Studie, zum Beispiel zu IL23-Inhibitoren, die eine Überlegenheit bei der Auflösung der Enthesitis gegen TNF-Blocker zeigt. Das ist eine offene Studie, eine IIT von den Kollegen der Uniklinik in Erlangen; und es gibt zu manchen Zeitpunkten mindestens in der SPIRIT Head-to-Head bei einem sensitiven Endpunkt für die Enthesitis teilweise Überlegenheit der 17-er gegen TNF. Bei der Frage sehe ich jetzt einen sicheren qualitativen Unterschied von Ixekizumab oder Secukinumab, da können wir aus Studiendaten bisher keine Unterschiede oder zum Vorteil des einen oder anderen Produktes ableiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt hat sich Herr Professor Augustin gemeldet. Herr Augustin, bitte.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Nur unterstützend zum letzten Punkt: Die Datenlage differenziert nicht genügend zwischen Ixekizumab und Secukinumab aus; das hat Herr Behrens eben gesagt. Wir haben auch in der Leitlinie keine Gewichtung vorgenommen, dass das eine dem anderen vorzuziehen wäre, sondern dies ist dann eine Einzelfallentscheidung mit dem Patienten zusammen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Augustin. – Herr von Kiedrowski, Ergänzungen oder okay so?

Herr Dr. von Kiedrowski (DGG): Ist okay so, da kann ich die Kollegen nur unterstützen, sowohl was die Arthritisangelegenheit angeht als auch die Auswahl zwischen beiden IL17-Medikamenten.

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

Frau Bickel: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich jetzt Frau Teupen, Herrn Marx und Frau Müller. – Frau Teupen, PatV, bitte schön.

Frau Teupen: Vielen Dank, Herr Hecken. – Wir hätten aus Patientenvertretungssicht eine Frage zur Lebensqualität an die Praktiker. Wie haben die neue – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen, man versteht Sie überhaupt nicht. Das ist völlig verzerrt.

Frau Teupen: Okay. – Ist es jetzt besser?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, leider nicht.

Frau Teupen: Dann mache ich es kurz, solange es geht. Noch mal zu den Praktikeraussagen zur Lebensqualität durch die neue MID: Was können Sie zur Verbesserung der Lebensqualität bei diesen Patienten in der Indikation sagen? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen, man versteht Sie nicht. Vielleicht könnten Sie versuchen, die Frage im Chat zu schreiben.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Herr Hecken, ich habe die Frage verstanden und könnte sie beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Im Moment ist alles eingefroren. – Ich stelle Sie einmal nach hinten, Frau Teupen. Wir versuchen es mit Herrn Marx. Vielleicht geht das besser. – Herr Marx, GKV-SV, dann Frau Müller, KBV, und dann käme Frau Teupen noch mal dran. – Herr Marx, bitte.

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. – Ich hätte eine Rückfrage nach dem, was Frau Bickel gefragt hat, und der Antwort, dass Sie teilweise gesagt haben, dass die Interleukin17-Inhibitoren jetzt schon in der Firstline eingesetzt werden. Da wollte ich fragen, ob ich das richtig verstanden habe; aber in der Firstline doch nach dem Versagen auf krankheitsmodifizierende Arzneimittel, weil das bisher die Zulassung der Interleukin17-Antikörper ist. Oder wie handhaben Sie das in der Praxis? Das ist die eine Frage.

Dann hätte ich noch eine Frage an die Kliniker. Sie haben sehr viel qualitativ zur Bedeutung der Hautsymptomatik in diesem Krankheitsbild allgemein ausgeführt. Können Sie auch Angaben dazu machen, wie der Anteil, also quantitativ, der Patienten ist, die eine Psoriasis-Arthritis ohne Hautbeteiligung haben, wie viele eine geringgradig ausgeprägte Hautbeteiligung haben, und wie viele Patienten mit Psoriasis-Arthritis haben gleichzeitig auch die mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis? – Danke schön.

Frau Dr. Skravron: Ganz kurz: Es tut mir furchtbar leid, wir haben gerade technische Probleme. Können wir eine kurze Pause machen? Können Sie mich hören? Eine kurze Pause, bitte.

(Unterbrechung: 10:33 Uhr bis 10:35 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung. Ich versuche es noch einmal. Verstehen Sie uns jetzt wieder? – Ja, ich sehe, Herr Lack nickt. Wir müssen leider noch einmal einsetzen, wo wir eben herausgeflogen sind, weil das für das Wortprotokoll ganz wichtig ist, weil wir ansonsten nichts davon haben, wenn Sie sich untereinander verstanden haben, aber wir Sie nicht verstehen. Wir waren bei Herrn Marx und seiner Fragestellung. – Herr Marx, es tut mir leid, wenn wir die ersten zwei, drei Minuten Ihrer Frage noch einmal nachspielen müssen, weil wir das nicht aufgezeichnet haben. Wir haben auch nichts verstanden. Danach würde ich Frau Teupen das Wort geben. Polycom hat uns herausgeworfen, und damit geht auch die Aufzeichnung nicht. Also, Herr Marx, bitte schön.

Herr Dr. Marx: Vielen Dank, gar kein Problem. – Ich habe zwei Fragen an die Kliniker zum einen: Ihren Antworten auf die Fragen von Frau Bickel entnehme ich, dass die IL17-Antikörper im Anwendungsgebiet schon Standard auch in der ersten Linie sind. Inwiefern definieren Sie

hier die Erstlinie, weil die Zulassung dieser Antikörper erst nach dem Versagen auf krankheitsmodifizierende Arzneistoffe liegt. Deshalb wollte ich fragen, wie das in der Praxis genau gehandhabt wird. Das ist die eine Frage.

Die zweite Frage ist zum Bereich der Hautbeteiligung in diesem Krankheitsgebiet. Sie haben die qualitative Bedeutung der Hautbeteiligung im Anwendungsgebiet sehr ausführlich geschildert. Meine Frage ist: Wie sieht das quantitativ aus? Wie viele Patienten mit Psoriasis-Arthritis haben keine Hautbeteiligung, wie viele haben eine geringgradig ausgeprägte Hautbeteiligung, und wie viele haben gleichzeitig die mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis? – Vielen Dank.

Frau Dr. Behring: Liebe Kollegen, ich glaube, die Sitzung ist schon wieder unterbrochen. Ich höre die Lounge-Musik unten.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Es macht auch keinen Sinn, wenn wir etwas dazu sagen, was nicht ins Protokoll eingeht.

(Zuruf: Sie könnten es höchstens in den Chat tippen!)

Ja, Zeit wäre gewesen.

Frau Dr. Skravron: Es tut mir furchtbar leid, hier ist noch mal die Geschäftsstelle aus dem Übertragungsraum. Ich hoffe, Sie können mich hören. Wir sind von der mündlichen Anhörung abgeschnitten. Ich kann leider nur noch einmal um ein wenig Verständnis und eine kurze Pause bitten. Wir sind gerade dabei, das noch mal anzugehen. Es tut mir furchtbar leid. Wir können auch gerade nicht aufzeichnen, gar nichts.

(Zuruf: WebEx funktioniert normal. Wir hören uns alle gegenseitig.)

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Ja.

Frau Dr. Skravron: Wir versuchen gerade, Polycom zu umgehen. Das heißt, wir müssen Herrn Hecken irgendwie wieder in die mündliche Anhörung hineinbringen. Das ist das große Problem. Ich kann über WebEx auch teilnehmen, aber bei dem anderen System nicht. Einen kurzen Augenblick, bitte.

(Unterbrechung: 10:37 Uhr bis 10:40 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Verstehen Sie mich?

(Zurufe: Ja, wir können Sie gut verstehen.)

– Okay, dann machen wir es jetzt so. Wir müssen schauen, dass das hier läuft. Wir haben heute acht Anhörungen.

(Zuruf: Wir sind jetzt wieder über Polycom drin.)

Ja, dann hoffe ich nur, dass wir jetzt drinbleiben. – Dann machen wir jetzt den dritten Versuch bei der ersten Anhörung. Wenn das so weitergeht, sitzen wir heute Abend um 23 Uhr noch hier. Halten Sie sich bitte in Rufbereitschaft. Es tut mir furchtbar leid, meine sehr verehrten Damen und Herren, das neue Jahr fängt noch besser an, als das alte aufgehört hat. Wir sind

jetzt noch bei der Frage, die Herr Marx eben gestellt hat. Die haben Sie alle verstanden, wir haben sie auch noch verstanden, und dann sind wir rausgeflogen. Wer möchte auf die Frage von Herrn Marx antworten? Gab es dazu eine Wortmeldung? – Herr von Kiedrowski, bitte.

Herr Dr. von Kiedrowski (DGG): Also, die erste Frage war zur Firstline-Secondline-Indikation. Beim Dermatologen werden wir überwiegend die Firstline-Indikation über die Haut generieren, selbstverständlich. Secondline wäre im Prinzip, dass überwiegend eine Gelenkbeteiligung besteht. Sie haben auch nach den prozentualen Verteilungen gefragt. Das ist etwas schwierig, weil es im Prinzip in der eigenen Praxis dann auch mit einem Bias – –

(Zuruf: Hallo, hier ist Kurdi, sagt mal, habt Ihr gerade Schwierigkeiten?)

Herr Dr. von Kiedrowski (DGG): Ja. – Da ist ein Mikrofon fälschlicherweise laut.

(Zuruf)

Herr Dr. von Kiedrowski (DGG): Die Patienten mit PsA sine Psoriasis würde ich sagen, sehen wir Dermatologen –

(Zuruf)

Herr Dr. von Kiedrowski (DGG): zur Klärung, ob nicht dort irgendwo ein Psoriasis-verdächtiger Hautbefund besteht. Insofern hat bei mir in der Praxis die überwiegende Mehrzahl der PsA-Patienten auch einen mittelschweren Hautbefund. Es ist selten, dass der Hautbefund sehr gering ist und sich dann die Arthritis draufsetzt, wie das vorhin schon von den Verteilungen genannt wurde. Die meisten Patienten haben schwere Hautbeteiligungen und entwickeln dann eine entsprechende Arthritis hinzu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr von Kiedrowski.

Herr Dr. Behrens (DGR): Herr Professor Hecken, wir können Sie gerade nicht hören, aber wir sehen, dass Sie sprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, meine Frage war, ob es zu dem, was Herr von Kiedrowski gesagt hat, weitere Ergänzungswünsche gibt.

Herr Dr. Behrens (DGR): Ich würde gerne etwas aus rheumatologischer Sicht ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Bitte schön, Herr Dr. Behrens.

Herr Dr. Behrens (DGR): Die erste Frage von Ihnen, Herr Marx war – – Nein, ich fange mit der zweiten an. Die zweite Frage war, wie viel Prozent der Patienten keine oder geringe Hautbeteiligung haben. Herr von Kiedrowski hat es schon angesprochen. Wir haben – das muss man immer bedenken – bei vielen Daten, die wir in der Literatur sehen, den Bias, ist der Patient entweder primär in der dermatologischen Versorgung oder ist er primär in der rheumatologischen Versorgung? Wenn Sie glauben, dass die niedergelassenen Hausärzte die Patienten zielgerichtet ob der Schwere der Manifestation zuweisen würden, dem ist nicht so. Da gibt es gute Untersuchungen schon älterer Art, die sagen, na ja, zu dem, bei dem er einen Termin bekommt, geht er hin, und weil wir deutlich mehr Dermatologen haben als Rheumatologen, ist es oft der Dermatologe, der sie als Erstes sieht. Aber es gibt auch

Hausärzte, die an den Orthopäden überweisen. Wenn Sie da eine Umfrage machen würden, dann würden Sie auch ganz andere Ergebnisse sehen.

Wenn wir die Patienten anschauen, die in der kontinuierlichen rheumatologischen Betreuung sind, dann haben wir Patienten, die in aller Regel auch eine Hautmanifestation haben. Also die Psoriasis-Arthritis sine Psoriasis, wo wir wirklich definitiv keine Hautmanifestation haben, ist eine absolute Rarität. Das kann ich aus meinem Versorgungsalltag sagen. Wie Herr von Kiedrowski sagt, ist es oft so, dass Patienten, die bisher so gelabelt waren, dann häufig eine Minimalform der Psoriasis haben oder eben diverse Formen oder in kryptogenen Regionen, wie in der Analfalte, Gehörgang oder im Nabel, die man nicht sieht, aber die sine Psoriasis ist eine Rarität.

Die zweite Frage von Ihnen war: Wie viele haben eine moderate bis schwere oder eine nur geringe Hautmanifestation, und was treibt sozusagen die Therapieentscheidung? Also, haben wir als Rheumatologen oft diese Hautmanifestation als Kriterium für die Auswahl unserer Medikamente? Die besten Daten dazu, die jenseits der persönlichen Erfahrung sind, sind meiner Meinung nach die kürzlich publizierten Daten aus dem sogenannten Corrona-Register, was viel in Nordamerika, Kanada, aber auch zum Teil in Europa, Südafrika usw. durchgeführt wurde, mit großen Datensätzen. Hier wurde einmal die Frage gestellt: Welche Domänen, welche Manifestationen der Psoriatic disease mit dem angelsächsischen Hype, wo wir nicht mehr Arthritis und Haut unterscheiden, treibt die Entscheidung zum Biologikum? Da sind es gerade 12 Prozent der Patienten, die nur eine Domäne betroffen haben, und alle anderen haben mehrere Domänen, und fast alle haben zusätzlich eine Hautdomäne, die Manifestation, die die Therapieentscheidung bei der Wahl des Biologikums mittreibt. Es ist nicht gewertet worden, was moderat und schwer betrifft. Wir machen das inzwischen auch nicht mehr so sehr an den reinen Zahlen fest. Die Dermatologische Gesellschaft hat sogenannte Upgrade-Kriterien definiert. Wenn ich die 3 Prozent Körperoberfläche im Gesicht habe, ist das etwas anderes, als wenn ich sie am Rücken habe. Nur bei 12 Prozent der Patienten, die im Corrona-Register wegen Psoriasis-Arthritis ein Biologikum erhalten, ist die Therapieentscheidung für das Biologikum ausschließlich auf eine Domäne der muskuloskeletalen Manifestation bezogen, in allen anderen spielt die Hautdomäne ein Entscheidungskriterium für die Auswahl des Biologikums.

Die andere Frage von Ihnen war: Was verstehen wir unter Firstline? Also first. First heißt als erstes Basistherapeutikum als Rheumatologe sozusagen gesprochen, oder heißt first erstes Biologikum? Da haben wir in der Rheumatologie tatsächlich ein Dilemma, dass wir uns in verschiedenen Manifestationsformen der Patienten mit Psoriasis-Arthritis zwischen Off Label und evidenzbasiert oder In Label und evidenzfrei entscheiden müssen. Die Enthesitis zum Beispiel ist eine Manifestation, bei der es überhaupt keine Daten von konventionellen Basistherapeutika gibt, dass die hinreichend gut wirksam sind. Es gibt sogar Studiendaten, die zeigen, das Methotrexat bei der Enthesitis nicht wirkt. Damit scheidet die eigentliche Firstline-Therapie, nämlich ein konventionelles Basistherapeutikum evidenzbasiert aus. Die Medikamente, die sicher einen Nachweis der Wirksamkeit für die Enthesitis zeigen, sind nur die Biologika, die allerdings erst nach Versagen einer Vortherapie zugelassen werden, wovon wir wissen, dass die Vortherapie unwirksam ist. Das ist das Dilemma. Aber in aller Regel haben die Patienten nicht ausschließlich eine Manifestation, sodass in der Regel eine dieser Therapien vorab gegeben wird, Methotrexat oder Leflunomid in Deutschland oder Sulfasalazin in Ausnahmefällen, und danach sprechen wir vom ersten Biologikum. Da haben wir dann die Wahl zwischen IL23-Inhibition, also 12-23, TNF-Inhibition oder IL17-Inhibition, und da spielen

die Hautmanifestation und das spezifische Sicherheitsprofil der drei mode of actions eine ganz wesentliche Rolle bei der Frage, welches Therapeutikum wir als erstes Biologikum auswählen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Behrens. – Herr Marx, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Herr Dr. Marx: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt hat sich Herr Augustin noch ergänzend gemeldet, dann Frau Teupen, dann Frau Müller. – Herr Professor Augustin.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Tut mir leid, Herr Marx, Sie sagten, die Frage ist beantwortet. Ich würde das noch in Zahlen nachliefern; denn ich hatte diesen Firstline-Status in der Therapie aufgebracht, und damit habe ich mich auf die Patienten bezogen, die wir im deutschen Psoriasis-Register PsoBest haben. Das sind fast 15.000. Da werden 15, also 1,5 Prozent, Firstline First drug mit einem Interleukin17-Blocker behandelt. Von denen hat ein Großteil auch eine Psoriasis-Arthritis. Nun kann man überlegen: Was war da entscheidungsgebend, dass ein schwerer Hautstatus da war oder die Arthritis? Meistens ist es beides. Darauf bezieht sich meine Antwort mit dem Firstline-Status. Das Label kennen wir natürlich alle. Wenn nur eine Arthritis vorliegt, müssen wir diese DMARDs vorschalten.

Ich wollte noch eine Zahl als Größenordnung geben, weil wir zusammen mit Rheumatologen bundesweite Studien zu der Grundgesamtheit der Patienten mit Psoriasis-Arthritis gemacht haben, zwei sind publiziert. Wir haben auch die Sekundärdaten der Krankenkassen angeschaut, und das Verhältnis ist ungefähr so, wenn man alles über alle Patienten in Deutschland zusammennimmt, dass etwa 5 Prozent maximal bei einer gegebenen Psoriasis-Arthritis keinerlei erkennbaren Hautbefund haben, Herr Behrens würde sagen, wahrscheinlich sind es noch ein paar Prozent weniger, und etwa 35 Prozent eine eher leichte Form, wenn man den Hautstatus als PASI misst, und 60 Prozent eine mittelschwere bis schwere Form. Die Mehrheit der Patienten, die eine Psoriasis-Arthritis hat, ist gleichzeitig von einem mittelschweren bis schweren Status an der Haut betroffen. Das war Ihre Frage, glaube ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Augustin. – Frau Teupen, Patientenvertretung, zweiter Versuch. Bitte schön, Frau Teupen.

Frau Teupen: Vielen Dank. Können Sie mich gut verstehen, Herr Hecken?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, jetzt geht's.

Frau Teupen: Super. – Wir hatten eine Frage – ich mache es auch kurz – bezüglich der Lebensqualität in dieser Indikation bei den Patienten mit Secukinumab aus Sicht der Praktiker, wie sich diese Ihrer Ansicht nach auf die Lebensqualität auswirkt. Wir haben diese neue MID von 15 Prozent. Ihre Einschätzung würde uns sehr interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Teupen. – Dazu hatte eben Herr Augustin schon im Chat geschrieben, dass er zur Lebensqualität etwas sagen kann. – Herr Augustin, bitte.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Die Bedeutung ist unstrittig, und der Anteil der Patienten, von denen wir jetzt reden, die Einbußen an Lebensqualität haben, ist sehr hoch. Ihre Frage bezog sich aber auf die MCID oder MID. Da ist es so, dass es begonnen beim DLQI zwei Möglichkeiten gibt, diesen Endpunkt zu erfassen. Das ist einmal der DLQI 0 oder 1, der hier berücksichtigt wurde. Aber es gibt auch valide publizierte Daten, zuletzt von den Autoren des DLQI, von 2015, die eine MID über die absolute Differenz festlegen. Die war ermittelt worden mit 3,3 im DLQI, und man empfiehlt 4. Also auch diese absolute Differenz der Minderung der Lebensqualitätsbelastung ist gleichermaßen akzeptabel, wurde aber hier nicht berücksichtigt.

Beim SF-36 ist es so, dass es dazu sehr weitreichende Literatur gibt. Es gibt auch zur Arthritis, zur rheumatoiden Arthritis, gute Daten, die zeigen, dass es nicht fix 15 Prozent als Cut-off sein sollten, sondern dass es da eine durch Ankerbildung oder durch Verteilungsmerkmale ermittelte MID oder MCID gibt, die hier negiert wurde. Das war einer unserer Kritikpunkte.

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

Frau Teupen: Ja, danke, ist okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Dann Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich möchte gern an das anknüpfen, bei dem wir gerade stehen, an die Lebensqualität. Der pU hat neben dem Vorteil beim PASI auch einen Vorteil bei der Lebensqualität und bei der Morbidität erhoben und bei PROs reklamiert. Ich habe zwei Fragen. Die eine geht an die Fachgesellschaften; das ist eine medizinische Frage. Die andere geht an den vfa, an den pharmazeutischen Unternehmer und eigentlich auch an alle anwesenden pharmazeutischen Unternehmer. Die erste Frage ist: Bezüglich dessen, was Herr Professor Augustin gerade ausgeführt hat, dass wir für den SF-36 Daten für die rheumatoide Arthritis haben, auch gute ankerbasierte Verfahren, hat er gesagt, ist meine Frage, ob die Psoriasis-Arthritis und die rheumatoide Arthritis bezüglich der Lebensqualität aus Ihrer Sicht fachlich-medizinisch vergleichbar sind? Wir haben den SF-36 bisher bei der rheumatoiden Arthritis anerkannt, aber noch nicht bei der Psoriasis-Arthritis als generischen Lebensqualitäts-Fragebogen. Das ist die eine Frage.

Die andere Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer, insbesondere auch an den vfa. Der vfa hat das jetzt hier noch nicht vorgetragen, aber letzte Woche, als diese Fragestellung zum ersten Mal aufkam, das IQWiG-Methodenpapier 6.0 und die generischen Relevanzschwellen MIDs für 15 Prozent. Sie haben gesagt, dass infolge des neuen Vorgehens des IQWiGs 15 Prozent fast aller bisher akzeptierten Aufwendungen zu PROs vor dem Aus stehen würden. Das war relativ dramatisch formuliert. Sie haben auch gesagt, dass Sie anhand der AMNOG-Verfahren überprüft hätten, bisher akzeptierte MIDs, dass das Richtmaß bei Anwendung dieser 15 Prozentschwelle in fast 90 Prozent der Fälle deutlich um das 1,1-Fache bis 8,3-Fache höher liegen würde und dass damit fast alle im AMNOG akzeptierten MIDs ihre Gültigkeit verlieren würden.

Jetzt ist meine Frage: Was wir nicht haben und was Sie vom vfa bisher nicht vorgelegt haben, obwohl das IQWiG das ein paarmal angesprochen hatte, sind Auswertungen, ob sich das de facto auch in eine entsprechende nicht vorhandene Signifikanz bei Verwendung der MID von 15 Prozent, der generischen MID, übersetzt. Das kann das IQWiG nicht prüfen, weil ihm die Rohdaten nicht zur Verfügung stehen. Diese Rohdaten stehen jedoch den jeweiligen

pharmazeutischen Unternehmen zur Verfügung. Jetzt ist meine Frage – ich wollte das einmal zur Diskussion stellen –: Wenn der vfa und die dort angeschlossenen Unternehmen diese Behauptung zwar belegen wollen, dass bei einem Großteil der PROs nichts mehr herauskommt, weder im Positiven noch im Negativen mit dieser generischen Relevanzschwelle, wäre es sehr hilfreich, wenn man beispielsweise für ein Jahr parallel vorgehen würde, sowohl die bisher akzeptierten MID-Auswertungen und dann parallel meinetwegen als Anhang, das macht das IQWiG auch, wenn es etwas nicht anerkennen will, die 15-Prozent-Schwelle auf Basis der Rohdaten. Dann hätten wir sozusagen Beides. Auch Sie halten das in Ihrer Bewertung für eine valide Grundlage, um zu sagen: Ist es wirklich so, dass bei Verwendung der 15-Prozent-Schwelle ganz viele nicht mehr anschlagen? Es kann sein, dass man bei 5 Prozent sozusagen einen klinisch relevanten Unterschied sieht, aber auch bei 15 Prozent. Wenn die Schwelle unterschiedlich ist, führt das nicht automatisch dazu, dass man keinen Effekt mehr sehen kann. Das ist meine Frage sowohl an den vfa, weil Sie das für die Unternehmen koordinieren, als auch an Novartis als Unternehmer hier und an die zahlreichen anderen anwesenden pharmazeutischen Unternehmer, ob Sie sich vorstellen könnten, dass diese Diskussion um die MIDs auf einer valideren Basis steht, wenn Sie für einen gewissen Zeitraum parallel beide Auswertungen – systematisch müsste das allerdings sein – vorlegen würden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Erster Teil der Frage an die Kliniker. Wer möchte dazu? – Herr Professor Augustin, bitte.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Danke für die Frage, Frau Müller. Ich hatte schon angerissen, dass es international eine MID-Forschung gibt, und das Ergebnis von zwei Jahrzehnten MCID-Forschung ist eben nicht, dass man mit einem 15-Prozent-Schwellenwert automatisch am besten liegt, sondern das Ergebnis ist, dass sich eine MID aus Verteilungsmerkmalen, aus externen Merkmalen konstituiert, die krankheitsspezifisch unterschiedlich sein können. Insofern favorisieren wir als Fachgesellschaft stets den Rückgriff auf publizierte validierte Daten zu MCID bei einer gegebenen Indikation. Das war auch Ihre Frage, weil ich das Beispiel rheumatoide Arthritis genannt hatte, wo wir gerade für den SF-36 Daten zur Biologika-Therapie haben. Es gibt auch eine Arbeit zur Psoriasis, aber mir ist keine zu Psoriasis-Arthritis bekannt. Jetzt wollen Sie wissen: Kann man dann einen Analogschluss ziehen? Meine Antwort ist, die für Psoriasis und rheumatoide Arthritis sind sich nicht sehr unähnlich, die sind relativ nah zusammen. Insofern würde ich darauf zurückgreifen können und würde die da publizierten Daten auch zugrunde legen, möglicherweise in dieser Studie noch einmal prüfen, ob das intern tatsächlich nachvollziehbar ist. Insofern ist sicherlich die Analogie zu den bestehenden Daten, selbst wenn es nicht PsA war, mit höherer Wahrscheinlichkeit realistisch und valide, als wenn man einen 15-Prozent-Cut-off nimmt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Augustin. – Ergänzungen dazu von Herrn Behrens oder von Herrn von Kiedrowski? Oder kann man das so stehenlassen?

Herr Dr. Behrens (DGR): Ja, ich kann gerne ergänzen. Es gibt keinen vernünftigen Grund, warum man den MCID aus der RA mindestens für die Physical Component vom SF-36 für die PsA nicht anerkennen würde. Es ist eine generelle Frage, ob wir für jede muskuloskeletale chronische Entzündung eigene Scores und Cut-offs für die jeweilige Entität generieren müssen. Wir haben auch von jeder Zulassungsbehörde anerkannt ganz viele Outcome-Kriterien aus der rheumatoiden Arthritis, selbst für die Zulassung aus der rheumatoiden

Arthritis für die Psoriasis adaptiert. Insofern kann ich mich den Worten von Herrn Augustin nur anschließen, dass es sicherlich sinnvoll ist, den MCID vom SF-36 aus der RA analog bei der PsA einzusetzen, sicherlich sinnvoller als der arbiträre 15-Prozent-Cut-off.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Behrens. – Herr von Kiedrowski hatte eben genickt, also hat er nichts hinzuzufügen. – Dann zum zweiten Teil der Frage. Da habe ich zunächst Herrn Melzer vom pharmazeutischen Unternehmer und dann Herrn Rasch vom vfa. – Bitte schön, Herr Melzer.

Herr Dr. Melzer (Novartis): Vielen Dank. – Frau Müller, wenn ich Ihre Frage richtig verstanden habe, würden Sie gerne sehen, welchen Einfluss es beim SF-36 und auch allgemein auf die Endpunkte hat, wenn man jetzt die 15 Prozent, die vorgegeben sind, auf die verschiedenen Endpunkte anwendet. Das ist eine relativ komplexe Frage. Vielleicht muss man verschiedene Endpunkte getrennt betrachten. Der SF-36 ist sozusagen der Goldstandard der generischen Lebensqualität, der vom G-BA regelmäßig empfohlen wird, und generische Lebensqualität heißt: Der ist erst einmal von der Krankheit unabhängig. Da müssen wir vielleicht die Relevanzschwellen, die aus anderen Indikationen bekannt sind oder die generisch ermittelt werden, auch generisch bei verschiedenen Erkrankungen gleich gelten lassen, während man bei indikationsspezifischen Scores wahrscheinlich auch indikationsspezifische MIDs erwarten würde.

Wir haben, ehrlich gesagt, nicht damit gerechnet, dass diese 15-Prozent-Schwelle schon angesetzt werden würde, weil wir das Dossier zu einem Zeitpunkt eingereicht haben, als das Methodenpapier noch nicht gültig war. Nichtsdestotrotz haben wir jetzt, wo das IQWiG dieses Kriterium schon angelegt hat, geschaut, wie das aussehen würde, wenn man das Kriterium anlegt. Um ehrlich zu sein, ist das gar nicht so trivial. Es mag jetzt einfach klingen, 15 Prozent der Skalenspannbreite, aber aufgrund der Art und Weise, wie der SF-36 in seiner aktuellsten Version normiert wird, mussten wir erst einmal mit den Wissenschaftlern Kontakt aufnehmen, die den SF-36 weiterentwickeln, um quasi die Skalenspannbreite zu ermitteln, weil da mehrere Scores zusammengezählt werden und eine Normierung anhand einer Normstudie stattfindet. Die haben, als wir dann gesagt haben, sind das 15 Punkte – – Früher war es so, dass der SF-36 einen Wert von 0 bis 100 hatte, dann wären 15 Prozent genau 15 Punkte gewesen. Die haben sich sehr besorgt gezeigt und gesagt: 15 Punkte sind das auf keinen Fall, haben dann noch mal kalkuliert und theoretisch, wenn keine fehlenden Werte vorliegen, ist die Skalenspannbreite bei ungefähr 83 Punkten. Wenn man da die Normstichprobe von 4.000 Patienten, mit der die neueste Version des SF-36 normiert wurde, zugrunde legt, ist die tatsächliche Skalenspannbreite nicht 83, sondern es gab eigentlich keinen Patienten, der außerhalb einer Spannbreite von eher 63 Punkten gelegen hätte.

Das sind trotzdem relativ große Spannen, wenn man sich anschaut, wie der SF-36 verteilt ist. Auch diese Spanne der 63 Punkte wird von den allermeisten Patienten nicht ausgereizt, weil es sich um einen Summenscore handelt. Wenn man mehrere Scores zusammenführt, neigen die Patienten dazu, auch wenn sie in einem Bereich einen relativ starken Ausschlag haben, in einem anderen Bereich weniger, eher einen mittleren Wert zu haben. Jetzt kann man aus diesen 83 Punkten 12,5 Punkte als 15 Prozent ableiten, und aus den 64 Punkten kann man 9,6 Punkte als 15 Prozent ableiten. Wenn man diese vergleicht mit der bisher anerkannten – – Sie haben es angesprochen, bei der rheumatoiden Arthritis, bei der Plaque-Psoriasis und in der PRIME-Studie wurden 5 Punkte auch schon einmal anerkannt; es ist auch dasselbe Kriterium. Wenn man das damit vergleicht, sehen Sie schon: Das ist mehr als das Doppelte

oder ungefähr das Doppelte, selbst wenn man nur die praktische Skalenspannbreite und nicht diese theoretische heranziehen würde.

Wir haben es trotzdem einmal gerechnet, allerdings hatten wir die Daten erst letzte Woche vorliegen, weil wir uns über die Feiertage mit den Wissenschaftlern, die den SF-36 entwickeln, abstimmen mussten. Wenn man diese Kriterien anlegt, sind das wenig überraschend insgesamt so wenige Patienten, die dieses sehr hohe Kriterium erfüllen, dass wir da zwar noch numerische Überlegenheit sehen, klar, weil es den Patienten mit Secukinumab besser geht; das zeigen die Daten. Aber das ist nicht mehr statistisch signifikant. Ich kann Ihnen auch sagen: Die Wissenschaftler haben uns gesagt, dass sie eine große Sorge haben, dass dieses Instrument quasi stumpf wird, wenn ich das mal mit einem Bild ausdrücken darf, dass man in Zukunft damit nicht mehr Überlegenheit wird zeigen können, aber auch eine gewisse Unterlegenheit, die vorliegen kann, wenn man stark therapiert, auch nicht mehr wird sehen können. Die haben den Wunsch geäußert, mit den Entscheidungsträgern noch einmal in Kontakt zu treten. Herr Professor Hecken, ich kann anbieten, den Kontakt herzustellen, dass Sie da noch mal in einen Austausch treten, speziell zum SF-36, um sich darüber auszutauschen, welche MID generell die richtige sein könnte. Aber ich kann Ihnen jetzt für die EXCEED-Studie ganz konkret sagen: Wenn man dieses hohe Kriterium anlegt und wenn man sich für eines der beiden Kriterien entscheidet, die ich Ihnen jetzt hergeleitet habe, kommt nichts mehr heraus.

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

Herr. Dr. Rasch (vfa): Danke, Herr Hecken. – Danke, Herr Melzer, für diese sehr interessanten Ausführungen. Ich meine, wir vom vfa haben auch nicht die patientenindividuellen Daten und können das nicht nachberechnen. Ich kann der Argumentation von Frau Müller folgen. Sicherlich weiß man nicht, ob eine solche Anhebung im Einzelfall tatsächlich dazu führt, dass die Effekte nicht mehr zu zeigen sind. Wir haben an diesem Beispiel gesehen, dass das so sein kann. Das wird sicherlich nicht bei jedem Fall so sein müssen. Wenn sehr starke Effekte vorliegen und die Differenz zwischen der validierten MID und der 15-Prozent-Einheitsschwelle eher gering ist, kann es sein, dass dann auch statistisch signifikante Effekte vorliegen.

Ich meine, diese Diskussion, die wir gerade führen, hätten wir uns eigentlich früher mit dem IQWiG und mit der wissenschaftlichen Community gewünscht, bevor in so einem Schnellschussverfahren diese neue Methodik eingeführt wird. Ich meine, man kann sicherlich darüber diskutieren, ob es sein kann, dass diese 15 Prozent gar nicht so schlimm sind und ob es vielleicht doch reicht, um Effekte zu zeigen, aber, ehrlich gesagt, ist das für mich irgendwie kein sonderlich wissenschaftliches Vorgehen. Ich meine, wenn man die Methodik irgendwie darauf basierend entwickelt, dass man die 10 und 20 Prozent nimmt und daraus einfach einen Mittelwert kreiert, so ein Einheitsmaß, dann widerstrebt das tatsächlich der Forschung der letzten Jahrzehnte in der Community. Das ist einfach hier die Frage. Wäre es nicht sinnvoll gewesen, zu diskutieren, wie man zu einer einheitlichen vernünftigen Bewertungsstrategie kommt und nicht über das 15-Prozent-Einheitsmaß spricht? Das ist insofern unglücklich.

Ich würde mich Herrn Professor Augustin anschließen. Wir halten es aus sehr vielen Gründen nicht für sinnvoll, so ein Einheitsmaß einzuführen, weil die Therapiesituationen sehr unterschiedlich sein können, weil es aus gutem Grund diese Differenzen zwischen den MIDs, zwischen den unterschiedlichen Indikationen gibt. Deshalb würden wir nicht die Forschung der

letzten Jahrzehnte einfach komplett ignorieren wollen, sondern uns eher darauf fokussieren, weiterhin validierte etablierte MIDs zu akzeptieren, aber in der Zukunft irgendwie bessere Kriterien zu finden, wie man eine vernünftige Bewertung dieser MID-Kriterien durchführen kann. Wie gesagt, im Einzelfall kann man sicherlich darüber sprechen, aber wir würden uns dem anschließen, dass wir diesen Ansatz insgesamt ganz grundsätzlich ablehnen, weil wir ihn für nicht ausgereift halten. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rasch. – Frau Nink vom IQWiG, bitte.

Frau Nink: Es sind viele Dinge gesagt worden, jetzt muss ich mich gerade mal sortieren. Es geht auch um die MID-Frage. Ich wollte klarstellen: 15 Prozent der Skalenspannweite, das, was wir im Methodenpapier 6.0 vorgeschlagen haben, ist erst einmal keine MID, sondern das ist eine Responseschwelle, die hinreichend sicher für den Patienten im spürbaren Bereich sein soll und die für alle Instrumente und auch in der Post-hoc-Situation anwendbar ist. Was das methodische Vorgehen betrifft, ist es schon so, dass das in den Methoden 6.0 vorgeschlagen wurde. Das ist auch erörtert worden. In der Anhörung zu Methoden 6.0 hat es keine Vorschläge für ein alternatives Vorgehen gegeben. Wie die methodische Herangehensweise ist, ist in den entsprechenden Unterlagen und in der Würdigung der Anhörung entsprechend beschrieben und das lässt sich da nachlesen; nur mal so zur methodischen Einsortierung.

Was hier konkret die Bewertung betrifft, würde ich gern noch mal – – Diese 5 Punkte für den SF-36 sind verschiedentlich schon angeklungen. Es gibt diese Arbeit für die rheumatoide Arthritis, aber in der hier vorliegenden Indikation hat der pU in seiner Stellungnahme im Wesentlichen auf das Handbuch des SF-36 referenziert. Da werden keine MIDs validiert, sondern das sind ausschließlich theoretische Überlegungen. Ob sich Patientinnen und Patienten unterscheiden, die rheumatoide Arthritis und Psoriasis-Arthritis haben, haben wir jetzt ausgiebig diskutiert, dass die schon sehr anders sind, weil die insbesondere eine Hautbeteiligung haben. Was wir schon aus der MID-Forschung wissen, ist, dass beispielsweise die MID schon von der Schwere der Symptomatik abhängen kann. Also, das würde ich jetzt nicht unterschreiben, dass man das einfach so eins zu eins von der rheumatoiden Arthritis auf die Psoriasis-Arthritis übertragen kann.

Was haben wir in der Studie für eine Situation? Man müsste jetzt eigentlich eine systematische Recherche nach MIDs zur Psoriasis-Arthritis machen, und man müsste die Arbeiten, die man da identifiziert, hinsichtlich ihrer methodischen Qualität bewerten. Da gibt es tatsächlich eine Arbeitsgruppe von der McMaster-University, die sich schon sehr lange damit beschäftigt, die im vergangenen Jahr beispielsweise Kriterien publiziert hat, wie man solche Validierungsstudien bewerten sollte. Das Ergebnis dieser Arbeitsgruppe ist, dass die allermeisten Validierungsstudien diese Kriterien nicht erfüllen. Das ist die Situation, in der wir stehen. Wir haben mit den Methoden 6.0 einen Vorschlag gemacht, der sicherstellt, dass wir ein Kriterium haben, mit dem wir hinreichend sicher im spürbaren Bereich sind. Dieser Vorschlag lässt sich jetzt auf jede Situation anwenden. Meine Frage an den pU wäre gewesen, ob er das gerechnet hat. Jetzt war die Antwort: Ja, es ist gerechnet worden, aber die Ergebnisse sind nicht vorgelegt. Meine Frage wäre, warum Sie die Ergebnisse nicht vorgelegt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Jetzt hat Herr Melzer das Wort. Ich möchte nur darauf hinweisen, über das Methodenpapier 6.0 und die dort gesetzte 15-Prozent-Schwelle einmal zu diskutieren. Wir brauchen aber hier nicht die Genese des

Methodenpapiers in der Version 6.0 nachzuspielen. Das ist eine Entscheidung, die wir intern treffen müssen, ob und inwieweit wir uns das am Ende des Tages zu eigen machen. – Aber jetzt hat sich Herr Melzer für den pharmazeutischen Unternehmer gemeldet. Herr Melzer, Sie haben eben gesagt, dass Sie die Rechnungen vorgenommen haben. Bitte schön, Herr Melzer.

Herr Dr. Melzer (Novartis): Danke schön, Herr Professor Hecken. – Frau Nink, wir liegen da gar nicht so weit auseinander. Ich kann Ihre Gedanken absolut verstehen, dass sie eine pragmatische Schwelle wollen. Man kann sich viel darüber streiten, ob 15 Prozent richtig sind oder nicht. Aber ich kann auch nachvollziehen und habe das gelesen, was Frau Wieseler dazu gesagt hat, dass man mit hunderten Bewertungen pro Jahr nicht jedes Mal und bei jedem Instrument eine systematische Literaturrecherche durchführen kann. In der Tat, Sie haben recht, wenn man eine systematische Literaturrecherche zu MIDs bei der PsA für den SF-36 macht: Es gibt keine exzellenten Arbeiten, die das spezifisch für diese Indikation anschauen. Dann ist die Frage: Was macht man mit dieser nicht hervorragenden Evidenz, die vielleicht den Kriterien genügen würde, die Sie sich wünschen würden. Da hat das IQWiG einen Weg gewählt, und der Weg lautet: Im Zweifel lieber keinen Zusatznutzen feststellen, also ein Kriterium ansetzen – lassen Sie mich kurz erläutern, wie ich das meine –, das so hoch liegt, dass man mit – Sie würden sagen – ausreichender Sicherheit feststellen kann, ob ein Zusatznutzen besteht. Also, im Zweifel lieber höher ansetzen, Spezifität steht im Vordergrund.

Ich würde an der Stelle gerne sagen, dass Spezifität eventuell nicht alles ist, auch die Sensitivität ist sehr wichtig. Wenn man sehr viele Unterschiede ignoriert, nur weil man sicherstellen will, dass man nicht einen einzigen Unterschied, der nicht patientenrelevant sein könnte, feststellt und detektiert, vergibt man sich vielleicht etwas. Die Skalenspannweite ist ein Maß, das man zugrundelegen kann, aber sie ist vielleicht nicht für alle Skalen gleichermaßen ein gutes Maß, um es zugrundezulegen. Jetzt haben wir aber das Methodenpapier, und das IQWiG wird sicher in Zukunft so vorgehen. Ob ich das jetzt gut finde oder nicht, ich kann nachvollziehen, dass Sie danach arbeiten wollen. Es ist aber die Frage, ob man für Endpunkte wie den SF-36, die für die Nutzenbewertung so wichtig sind, ob sich der G-BA über quasi diesen Standard 15 Prozent hinaus noch mal die Zeit nehmen möchte, zu sehen, ob man zugunsten einer etwas höheren Sensitivität vielleicht auf das sehr hohe Maß der Spezifität, auf das das IQWiG hier Wert legt, etwas verzichten kann. Da kann ich, wie gesagt, nur anbieten, den Kontakt herzustellen.

Aber um Ihre Frage bezüglich der Daten zu beantworten, Frau Nink: Wenn Sie sich die tatsächlichen Rechenergebnisse wünschen – ich hatte gesagt, die haben wir erst letzten Freitag bekommen, konnten sie also mit der Stellungnahme noch nicht einreichen – reichen wir das gerne nach, damit Ihnen das auch vorliegt. Wenn Sie erlauben, würden wir die Subgruppenanalysen dazu weglassen, weil das in der Studie sehr umfangreich ist und Ihnen die Hauptergebnisse schicken. Aber wenn Sie sich die Subgruppenanalyse auch wünschen, schicken wir Ihnen auch das.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Melzer. – Jetzt habe ich noch mal Frau Müller, und dann sollten wir diese Diskussion zum Methodenpapier 6.0 beenden und weitere Fragen zum Wirkstoff stellen. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich wollte mich nur bei Novartis bedanken, dass Sie diese Daten jetzt zur Verfügung stellen. Ich denke, das stellt die ganze Diskussion doch auf etwas – wie sagt man? – sichere Beine, ob es sich hier um eine hinreichend sichere Schätzung handelt, oder

ob diese – es sind keine MIDs – generische Schwelle, die das IQWiG in Zukunft zugrunde legt, hinreichend sicher ist. Ich habe es vorhin angesprochen, der vfa ist in der Argumentation etwas zurückgewichen, so sehe ich das. Aber es wäre für diese Diskussion sehr wünschenswert, hätte man dieses Entgegenkommen von mehr pharmazeutischen Unternehmern und auch systematisch, also nicht nur selektiv an einzelnen Punkten, wo es vielleicht nicht reicht, sondern prinzipiell und systematisch. Das würde uns bei unserer Entscheidung sehr helfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Frau Nink noch mal.

Frau Nink: Noch mal kurz dazu: Also, das eine wäre – das hat Frau Müller schon gesagt –, dass es nicht nur um den SF-36 geht, sondern auch um die anderen PROs, die in der Studie erhoben wurden wie den HQDI unter dem FACIT-Fatigue. Da würden wir auch die 15-Prozent-Auswertung erwarten. Das andere möchte ich nur noch mal klarstellen: Aus meiner Sicht ist es nach wie vor unbewiesen, dass die höheren Responseschwellen dazu führen, dass wir weniger Effekte sehen. Das wird immer wieder postuliert, aber wir haben die Daten dazu bislang nicht gesehen. Weil wir gerade hier in der Indikation sind: Es ist immer interessant, beim PASI ist es häufig so, dass die Effekte auf dem PASI-100 am größten sind. Also, es ist aus unserer Sicht nicht zwangsläufig so, dass es dazu führen muss, sondern dafür müsste man das empirisch noch mal zeigen.

Herr Dr. Melzer (Novartis): Machen wir gerne an der Stelle, Entschuldigung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer war das?

Herr Dr. Melzer (Novartis): Das war ich, Nima Melzer. Entschuldigen Sie, dass ich das so schnell eingeworfen habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, nein. – Sie liefern also die Zahlen, wobei ich sage, die Frage, wer empirische Daten für welche Effekte einer Änderung oder Anpassung oder Modifikation des Methodenpapiers zu liefern hat, ist eine Frage, die aus meiner Sicht intern diskutiert werden muss. Wenn man eine solche Veränderung in einem Methodenpapier vornimmt, sollte man sich schon jenseits der Evidenz, auf deren Basis man eine solche Änderung vorgenommen hat, gewahr sein und wir als Gremium in irgendeiner Form auch einschätzen können, welche Auswirkungen das praktisch auf die Bewertungen hat, weil das dann für mich eine Frage ist, ob die damit verbundene Einsparung, vielleicht auch unwissenschaftliche, bei jeder Nutzenbewertung vorzunehmende Einordnung der Relevanz von Effekten jetzt durch einen pauschalen Wert ersetzt wird, ob das am Ende des Tages allen Belangen der jeweiligen Nutzenbewertung gerecht wird. Aber das sind Sachen, die wir intern diskutieren müssen; denn, wie gesagt, das Methodenpapier 6.0 ist in der Welt, aber ob und in welchem Umfang – ich wiederhole mich da – sich das der G-BA im Einzelfall zu eigen macht, ist weiter zu diskutieren. Wir bekommen also vom pU noch die Daten. – Dann Herr Rasch und danach würde ich an der Stelle Schluss machen, weil wir noch zweimal Secukinumab haben. Vor diesem Hintergrund können wir dann noch weiter diskutieren. – Herr Rasch, bitte.

Herr. Dr. Rasch (vfa): Ich ziehe zurück. – Sie haben genau das gesagt, was ich eigentlich auch gesagt hätte. Das hat sich erledigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. Die Frage ist: Wer hat hier was zu beweisen? Was heißt beweisen, wir sind nicht im Strafrecht, aber es ist eben so. – Okay. Also, wir sollten

schon einschätzen können, welche Auswirkungen unsere Entscheidungen und die zugrundezulegenden Bewertungsparameter haben und können nicht sagen: Ja, solange uns keiner beweist, dass das ins Aberwitzige führt, machen wir es einfach mal so, und wenn der Beweis kommt, überlegen wir uns, ob wir es vielleicht anders machen. Wie gesagt, das wird noch spannend sein. – Weitere Wortmeldungen sehe ich nicht. Dann würde ich jetzt – ich nehme an, Sie machen das wieder, Herr Dr. Kress – dem pU die Möglichkeit geben, kurz zusammenzufassen. – Bitte schön, Herr Dr. Kress.

Herr Dr. Kress (Novartis): Danke schön. – Sie haben eingangs nach der Rolle der Hautbeteiligung gefragt, und die Einschätzung der ärztlichen Experten war hier, dass beide Komponenten, sowohl die Arthritis als auch die Hautmanifestationen, eine wichtige Rolle spielen und dass beide effektiv behandelt werden müssen. Wir sehen auf der Grundlage der EXCEED-Studie, und zwar unabhängig vom Alter, bei Biologika-naiven Patienten mit Psoriasis-Arthritis, die gleichzeitig eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis haben, einen beträchtlichen Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber Adalimumab, und zwar sowohl bei den Hautsymptomen als auch bei der Lebensqualität. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Kress. Herzlichen Dank allen, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das in unsere Bewertung einbeziehen, was hier trotz der Tonprobleme diskutiert worden ist. Aber es hat sich jetzt zusammengeruckelt. Diese Anhörung ist beendet. Denjenigen, die uns jetzt verlassen – ich habe gesehen, sowohl bei den pharmazeutischen Unternehmen wie auch bei den Sachverständigen gibt es teilweise Änderungen –, sage ich danke, dass Sie dabei waren. Die anderen bitte neu einwählen. In zwei Minuten geht es weiter. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:24 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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: 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: • aktiver rheumatoider Arthritis. • aktiver Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica).
Biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (bDMARD)	
TNF-alpha-Inhibitoren	
Etanercept L04AB01 Enbrel®	*Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica)* Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist. Enbrel verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung. [Stand FI: 11/ 2019]
Infliximab L04AB02 Remicade®/ Inflectra®	*Psoriasis-Arthritis* 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	
	• 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®	*Psoriasis-Arthritis* Humira ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben. Humira reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikularen symmetrischen Subtypen der Erkrankung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. [Stand FI: 11/ 2019]
Golimumab L04AB06 Simponi®	*Psoriasis-Arthritis (PsA)* Simponi ist zur Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit MTX zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist. Simponi verringert nachweislich die Progressionsrate der peripheren Gelenkschäden, bestimmt anhand von Röntgenaufnahmen bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. [Stand FI: 04/ 2019]
Certolizumab Pegol L04AB05. Cimzia®	*Psoriasis-Arthritis* Cimzia ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) für die Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen angezeigt, wenn das vorherige Ansprechen auf eine Therapie mit DMARDS ungenügend war. In Fällen von Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder wenn die Fortsetzung der Behandlung mit Methotrexat ungeeignet ist, kann Cimzia als Monotherapie verabreicht werden. [Stand FI: 06/ 2019]
Interleukin-Inhibitoren	
Ustekinumab L04AC05 Stelara®	*Psoriatische Arthritis (PsA)* STELARA ist allein oder in Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven psoriatischen Arthritis bei erwachsenen Patienten indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorherige nicht-biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD) Therapie unzureichend gewesen ist. [Stand FI: 02/ 2020]
Ixekizumab L04AC13 Taltz®	Ixekizumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben. [Stand FI: 05/ 2018]
Secukinumab L04AC10 Cosentyx®	*Psoriasis-Arthritis (PsA)* 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.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
	[Stand FI: Oktober 2019]
Weitere	
Abatacept L04AA24 Orencia®	*Psoriasis-Arthritis* 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 ansprachen 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®	*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. [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®

Gemeinsamer Bundesausschuss

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; CDAI; 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

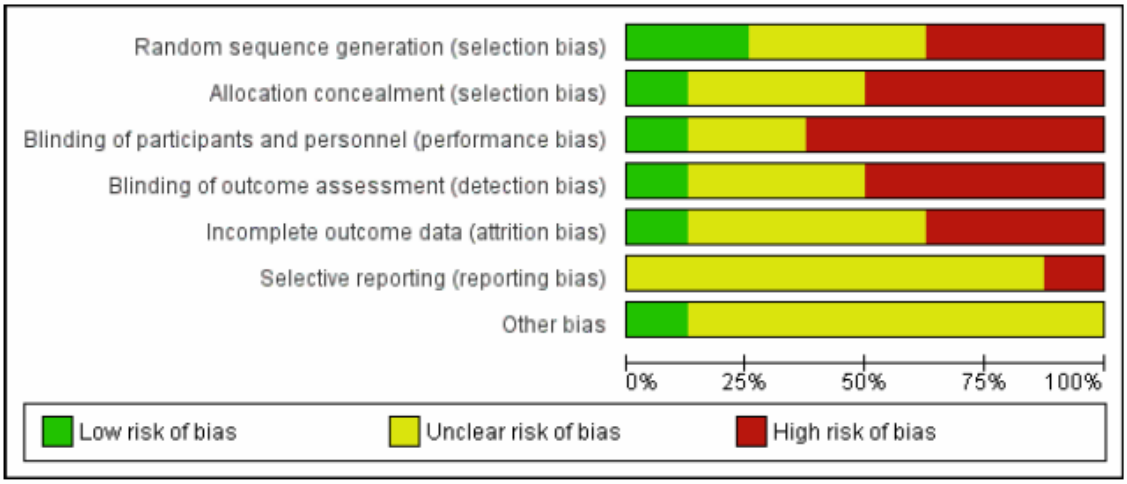
Anzahl eingeschlossener Studien:

- 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 ≤ 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.

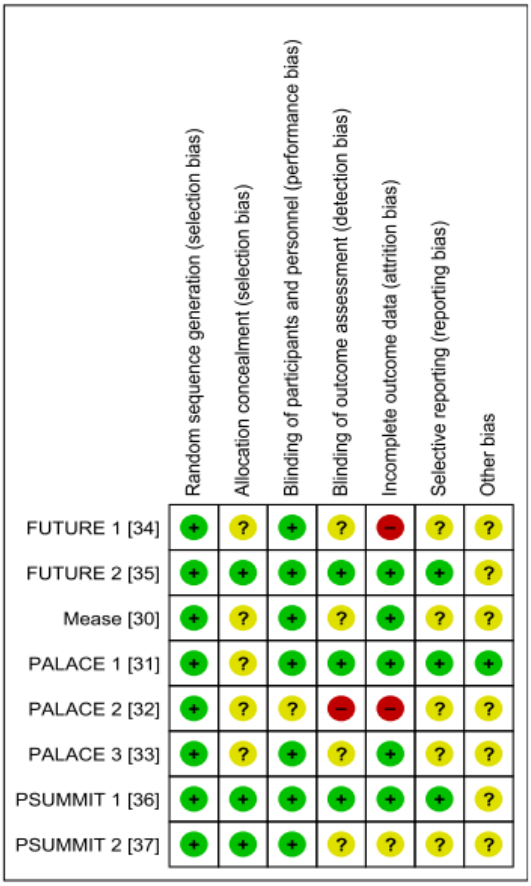
Ergebnisse

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.



- 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

<u>Studienergebnisse:</u>

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 ustekinumabat 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 differsignificantly 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

- o Rituximab
- o Ustekinumab
- o Secukinumab

Komparator:

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

Endpunkte:

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

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

  Quality of Life
  - o SF-36 Physical Component Summary (PCS)
  - o 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:
  - o treatment effects for ACR 20 response at 12 weeks were significantly lower in trials enrolling older versus younger patients (OR=0.48)
  - o Furthermore, treatment effects for ACR 20 at 12 weeks were significantly higher in trials with longer versus shorter psoriasis disease durations (OR=2.94).
  - o 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-naıve 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

<u>Population:</u>

- adults with PsA

<u>Intervention/Komparator:</u>

- 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

<u>Endpunkte:</u>

- 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 m/week, PBO	DMARD or NSAIDs failure, but MTX naive	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 naive	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 2×week, ETA 50 mg 1×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 I^2-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 Baranauskaite[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, 32 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 (x2=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.

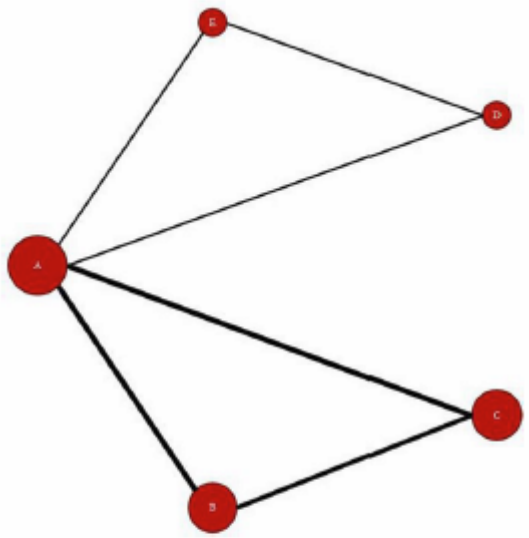


Fig. 1 Evidence network diagram of network meta-analysis comparisons. The width of each edge is proportional to the number of randomized controlled trials comparing each pair of treatments, and the size of each treatment node is proportional to the number of randomized participants (sample size), (A) 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

[a]24 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.

Ruyssen-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.

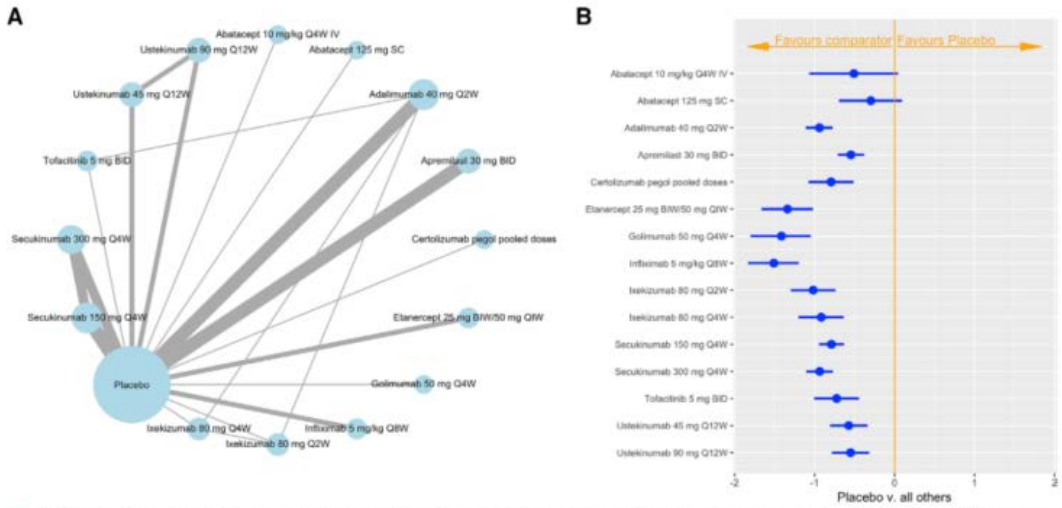


Figure 2 Network diagram (A) and forest plot of treatment differences on the standard normal scale (B) for ACR response at weeks 12–16 among bDMARD-naïve patients with active PsA (placebo as the reference). In the network diagram, line thickness is weighted according to the number of studies included 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 ofTNF inhibitors, IL12/23 inhibitors (ustekinumab), IL17 inhibitors (secukinumab, ixekizumab) and CTLA4Ig (abatacept) on articular, enthesitis, dactylitis, skin and fanctional 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; Systemtic literature search: 2010 -06/2014 + 01/2015 siehe Ramiro et al. 2016 [21]), Suchzeitraum vor 2010 (LL-Version 2012): Ash et al. 2012 [2])
- 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:

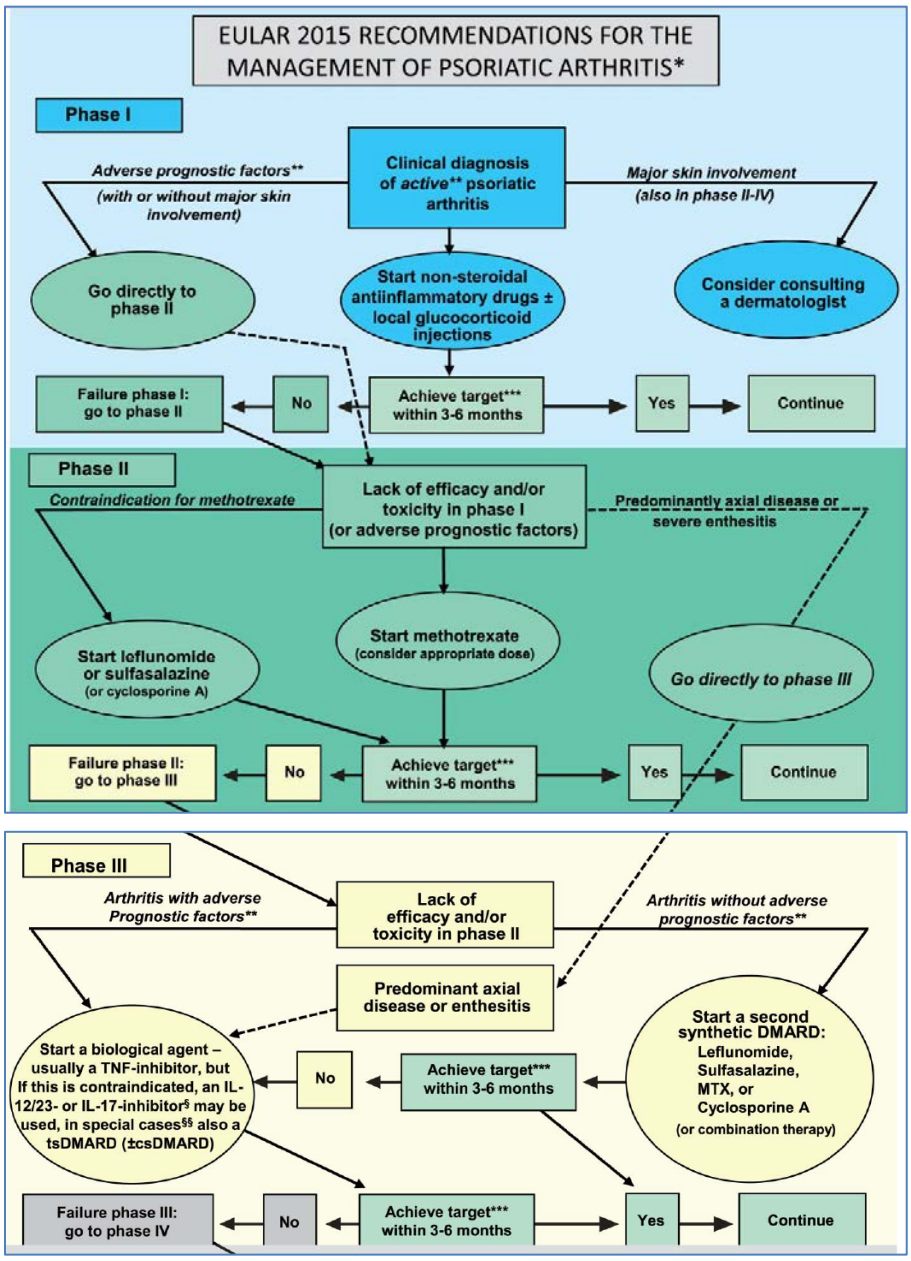
- verwendetes System nicht beschrieben, Empfehlungen wurden mit A bis C klassifiziert

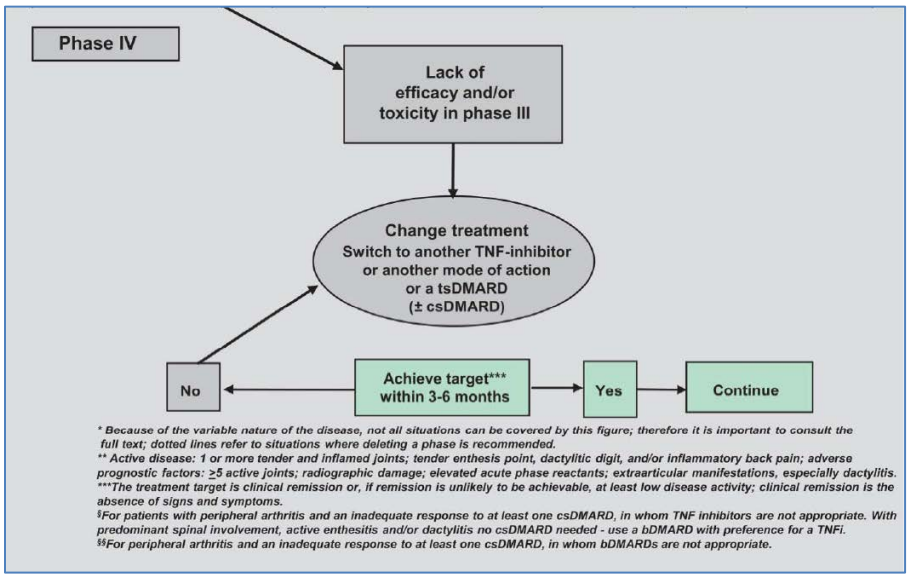
Sonstige methodische Hinweise

- 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 manifestationsa, csDMARDs should be consideredb at an early stagea, with methotrexate preferred in those with relevant skin involvementb (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)


EULAR 2015 RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS*
Phase I
Clinical diagnosis of active** psoriatic arthritis
Adverse prognostic factors**
(with or without major skin involvement)
Major skin involvement
(also in phase II-IV)
Go directly to phase II
Start non-steroidal antiinflammatory drugs ± local glucocorticoid injections
Consider consulting a dermatologist
Failure phase I: go to phase II
No
Achieve target*** within 3-6 months
Yes
Continue
Phase II
Contraindication for methotrexate
Lack of efficacy and/or toxicity in phase I (or adverse prognostic factors)
Predominantly axial disease or severe enthesitis
Start leflunomide or sulfasalazine (or cyclosporine A)
Start methotrexate (consider appropriate dose)
Go directly to phase III
Failure phase II: go to phase III
No
Achieve target*** within 3-6 months
Yes
Continue
Phase III
Arthritis with adverse Prognostic factors**
Lack of efficacy and/or toxicity in phase II
Arthritis without adverse prognostic factors**
Predominant axial disease or enthesitis
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)
No
Achieve target*** within 3-6 months
Start a second synthetic DMARD: Leflunomide, Sulfasalazine, MTX, or Cyclosporine A (or combination therapy)
Failure phase III: go to phase IV
No
Achieve target*** within 3-6 months
Yes
Continue



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-naive patients, both DMARDs (MTX, leflunomide, and SSZ; cyclosporine is not recommended due to scant evidence of its efficacy and its toxicity profile) and TNFi are strongly recommended for treatment.
- In many instances, DMARDs may be used first, but consideration should be given to early escalation of therapy, particularly in patients with poor prognostic factors (e.g., increased levels of inflammatory markers, high counts of joints with active disease). Despite the lack of evidence from randomized controlled trials (RCTs), DMARDs are recommended based on data from observational studies, their low costs and universal access, and the lack of evidence that a short time delay in the introduction of more effective therapies would impact long-term function and quality of life.
- no definitive evidence to date on the benefit of concomitant DMARDs with biologic therapies. In the TNFi RCTs, similar efficacy results were commonly seen with or without MTX. However, registry data suggest that effect of the monoclonal antibodies, particularly infliximab, persists longer with concomitant DMARD treatment.
- no definitive evidence to date on the benefit of concomitant DMARDs with biologic therapies. In the TNFi RCTs, similar efficacy results were commonly seen with or without MTX. However, registry data suggest that effect of the monoclonal antibodies, particularly infliximab, persists longer with concomitant DMARD treatment (13).

13. Acosta Felquer ML, Coates LC, Soriano ER, Ranza R, Espinoza LR, 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 sowing efficacy of secukinumab (phase III trial) (30) and ustekinumab (openlabel proof-of-concept trial with 20 patients) (31) in AS have been published, but these agents are currently not approved for AS or axial PsA.

29. Chen J, Lin S, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. Cochrane Database Syst Rev 2014;11:CD004800.
30. Baeten D, Baraliakos X, Braun J, Sieper J, Emery P, van der Heijde D, et al. Anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2013;382:1705–13.
31. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al, on behalf of the PSUMMIT 1 Study Group. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. Lancet 2013;382:780–9.

Enthesitis.

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

15. Orbai AM, Weitz J, Siegel EL, Siebert S, Savage LJ, Aydin SZ, et al, the GRAPPA Enthesitis Working Group. Systematic review of treatment effectiveness and outcome measures for enthesitis in psoriatic arthritis. J Rheumatol 2014;41:2290–4.
32. Sakkas LI, Alexiou I, Simopoulou T, Vlychou M. Enthesitis in psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum 2013;43:325–34.
33. Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, et al Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis: a Department of Veterans Affairs CooperativeStudy. Arthritis Rheum 1996;39:2013–20.
35. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A

Dactylitis.

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

34. Gladman DD, Mease PJ, Kavanaugh A, Adebajo AO, Gomez- Reino JJ, Wollenhaupt J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, is associated with long-term (52-week) improvements in enthesitis and dactylitis in patients with psoriatic arthritis: pooled results from three phase 3, randomized, controlled trials [abstract]. Arthritis Rheum 2013;65 Suppl:S347.
35. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A

Skin disease

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

Nail disease.

- Recommendations for the treatment of nail disease in PsA rely on data from studies in skin psoriasis; there are relatively few studies, some of which had methodologic issues affecting their interpretation (11,18). The best data were obtained in studies of biologic agents, particularly TNFi, and these agents would certainly be recommended for PsA patients with moderate-to-severe nail involvement. 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).
	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 atthe 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.

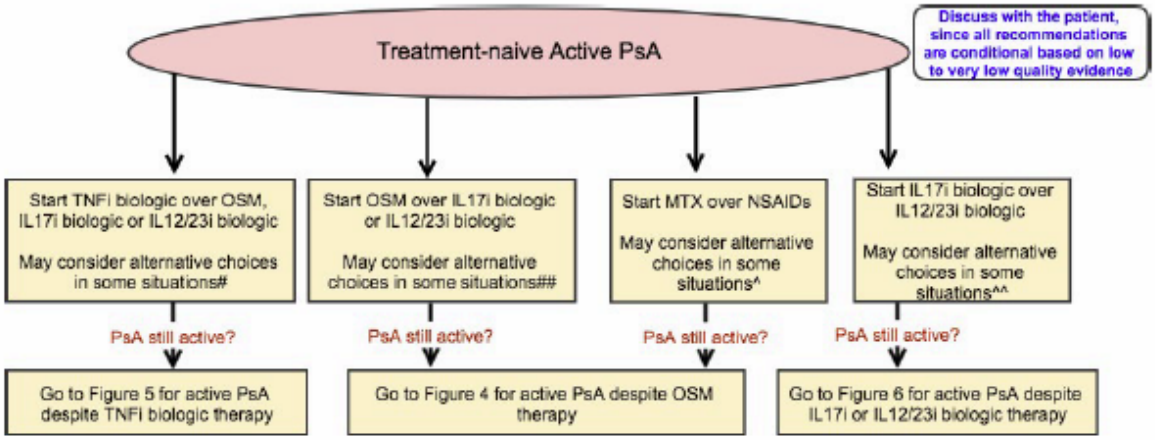
	Level of evidence (evidence [refs.] reviewed)†
In OSM- and other treatment–naive patients with active PsA,	
1. **Treat with a TNFi biologic over an OSM** (MTX, SSZ, LEF, CSA, or APR) (PICO 10a–e) **Conditional recommendation** based on low-quality evidence; may consider an OSM if the patient does not 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-naive is defined as naive 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 ≥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.§	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 *Candida* 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)

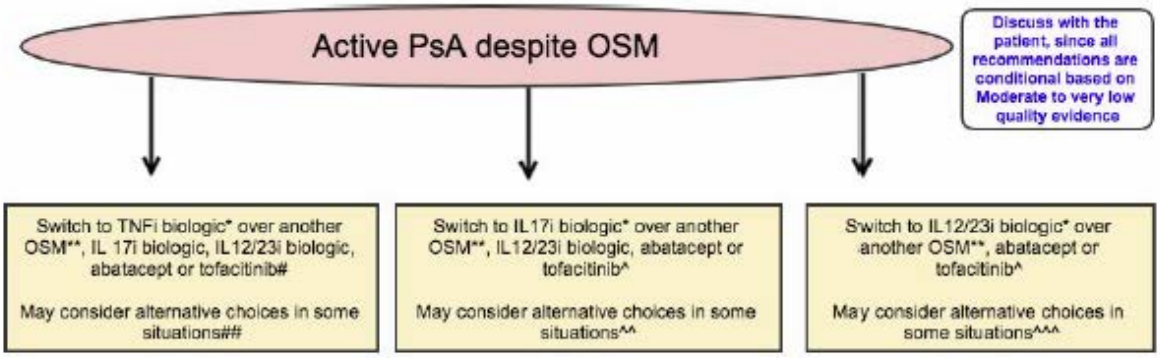
	Level of evidence (evidence [refs.] reviewed)†
12. **Switch to an IL-12/23i biologic over tofacitinib** (PICO 77) **Conditional recommendation** based on low-quality evidence; may consider tofacitinib if the patient prefers an oral therapy.	Low (98–100, 105)
13. **Add apremilast to current OSM therapy 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 ≥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,	
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.‡	Low (72, 73, 90–93, 95)
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.	Low (72, 73, 99, 100)
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.	Low (72, 73, 103, 104)
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.	Low (62–66, 72–78, 105)
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.	Very low
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.	Low (90–93, 95, 99, 100)
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.	Low (90–93, 95, 103, 104, 112)
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 *Candida* infections.	Low (90–93, 105)
9. **Switch to an IL-12/23i biologic over abatacept** (PICO 71) **Conditional recommendation** based on of low-quality evidence; may consider abatacept if the patient prefers IV dosing or in patients with recurrent or serious infections.	Low (99, 100, 103, 104)
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.	Low (98–100, 105)
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.	Very low
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.	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 ≥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.

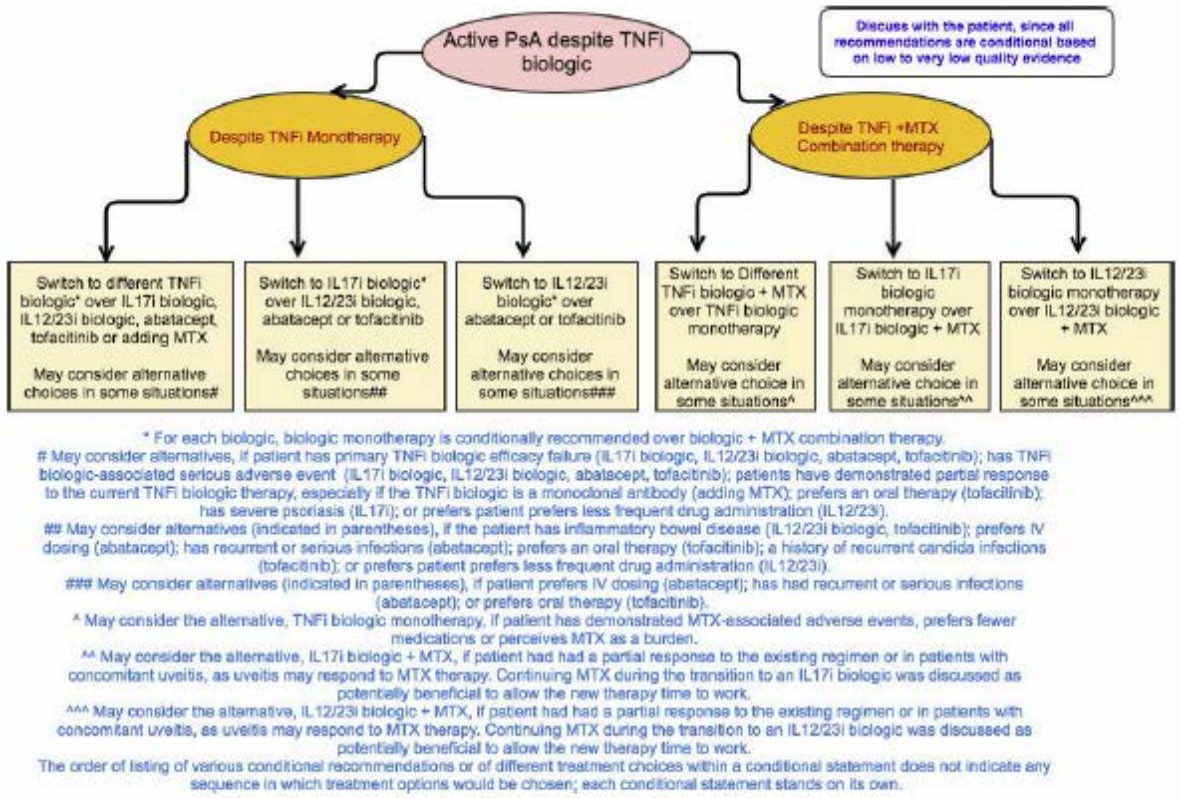


Figure 5. Recommendations for the treatment of patients with active psoriatic arthritis (PsA) despite treatment with a tumor necrosis factor inhibitor (TNFi) as monotherapy or as combination therapy with methotrexate (MTX). All recommendations are conditional based on low- to very-low-quality evidence. 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 evidence†
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 ≥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.

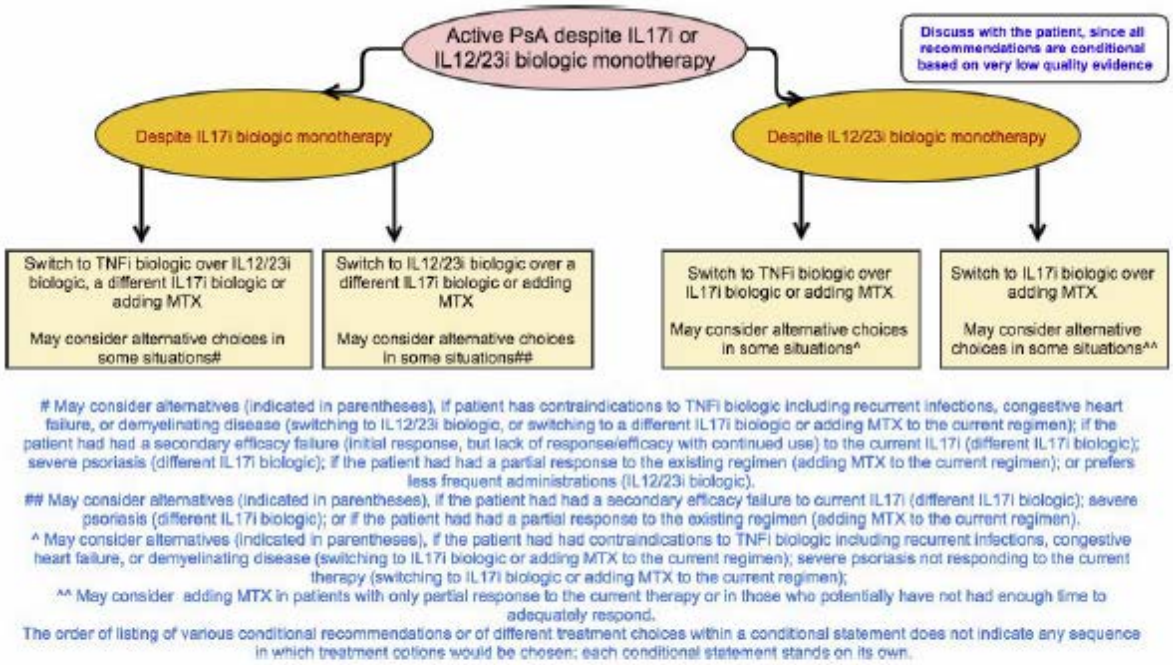


Figure 6. Recommendations for the treatment of patients with active psoriatic arthritis (PsA) despite treatment with interleukin-17 inhibitor (IL-17i) or IL-12/23i biologic monotherapy. All recommendations are conditional based on low- to very-low-quality of evidence. A conditional recommendation means 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 *not* choose the intervention while only a small proportion would; for clinicians, most of their patients would *not* 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).

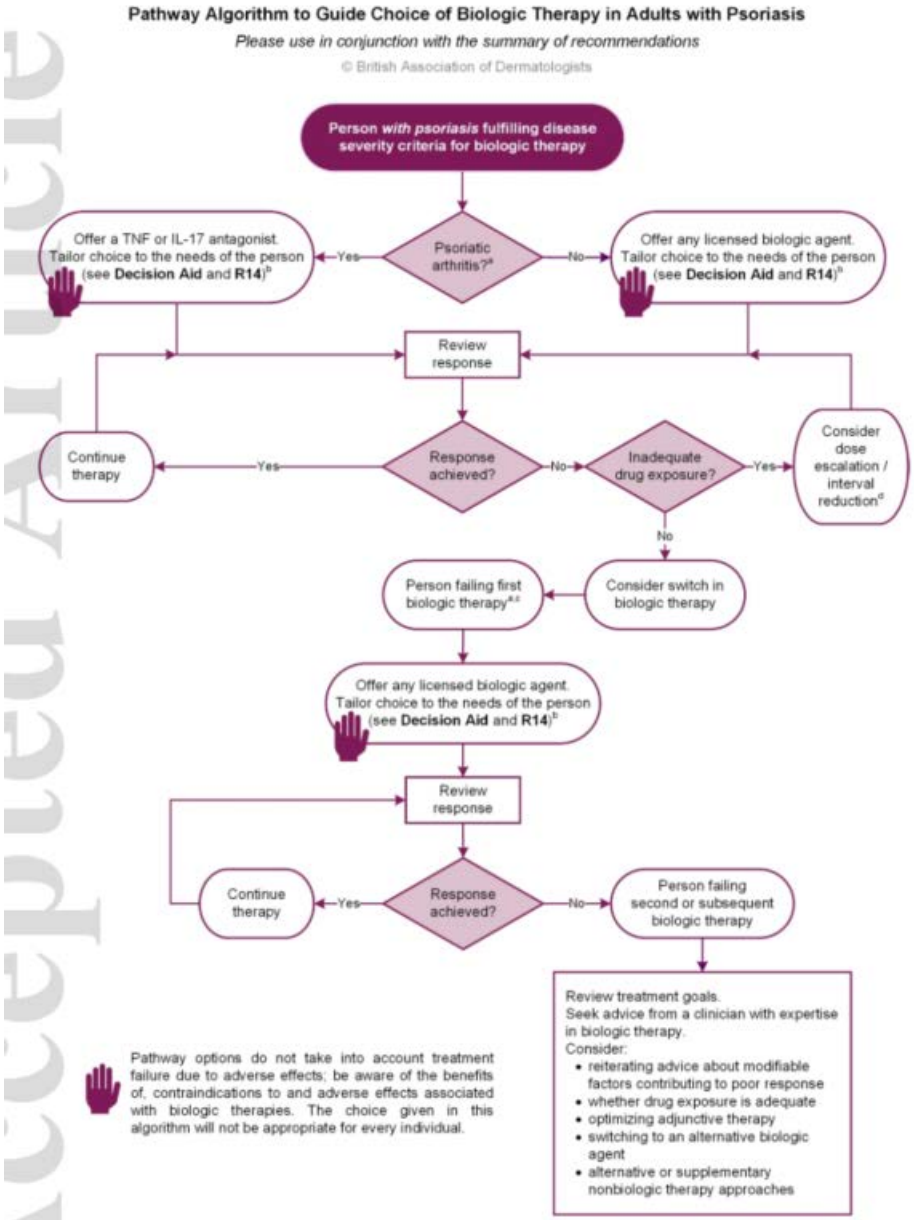


Figure legends

o

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, Ruyssen-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/91-1385-379/22019-02-21_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. **Ruyssen-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, Ruyssen-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.

	How do I take it?		How effective is it?		How common are the side effects?		Is there anything else to consider?	
Questions you might want to ask	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.

	How do I take it?		How effective is it?		How common are the side effects?		Is there anything else to consider?	
Questions you might want to ask	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 (TNFα)-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 TNFα- 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-Algorhythmen folgen nach cDMARDs (MTX, LEF, SSZ, CSA, Apremilast) und 1–2 Versuchen mit TNFα-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. TNFα-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 TNFα-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 Kontra-indikationen 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

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).

Aus diesen Darlegungen wird deutlich welch 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.

Literatur

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