



# Zusammenfassende Dokumentation

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

### Upadacitinib

Vom 15. Juli 2021

#### Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	19
4.	Verfahrensablauf.....	19
5.	Beschluss .....	21
6.	Anhang .....	32
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	32
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>40</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	40
2.	Bewertungsentscheidung.....	40
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	40
2.2	Nutzenbewertung .....	40
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>41</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	42
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	46
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	47
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	47
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	49
5.1	Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG d .....	49
5.2	Stellungnahme Novartis Pharma GmbH .....	80

5.3	Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH.....	84
5.4	Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	94
5.5	Stellungnahme Amgen GmbH.....	100
5.6	Stellungnahme UCB Pharma GmbH.....	106
5.7	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. ....	115
5.8	Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	123
5.9	Stellungnahme LEO Pharma GmbH.....	132
5.10	Stellungnahme Almirall Hermal GmbH.....	137
5.11	Stellungnahme Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)PsoNet e.V. – Regionale Psoriasisnetze in DeutschlandNationale Versorgungskonferenz Psoriasis. .....	144
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>152</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	152
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	172

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

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

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

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

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

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

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

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 29. Januar 2021, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Upadacitinib mit dem neuen Anwendungsgebiet (Psoriasis-Arthritis) eingereicht.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) 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<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Upadacitinib nicht abgestellt.

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

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Upadacitinib (RINVOQ) gemäß Fachinformation**

RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.07.2021):**

Siehe zugelassenes [neues] Anwendungsgebiet.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

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

b) Erwachsene 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 Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat

---

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

### 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
    - Inhibitor der T-Zell-Aktivierung: Abatacept
  - zielgerichtete synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (tsDMARDs):
    - JAK-Inhibitoren: Tofacitinib, Upadacitinib
    - Phosphodiesterase-4-Inhibitor: Apremilast
- zu 2. Nicht-medikamentöse Maßnahmen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Apremilast vom 6. August 2015.
  - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Ixekizumab vom 16. August 2018.
  - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Tofacitinib vom 21. Februar 2019.
  - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Secukinumab vom 18. Februar 2021.

- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Guselkumab vom 20. Mai 2021.

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

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

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

Für Erwachsene, 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)<sup>2</sup> 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 Erwachsene, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, werden deshalb die TNF-alpha-Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab), die Interleukin-17-Inhibitoren Ixekizumab und Secukinumab sowie der Interleukin-12/23-Inhibitor Ustekinumab, ggf. in Kombination mit Methotrexat, als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt.

---

<sup>2</sup> 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 mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

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

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

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Upadacitinib wie folgt bewertet:

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

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die randomisierte kontrollierte Studie SELECT-PsA 1 vor, in der Upadacitinib mit Adalimumab, jeweils allein oder in Kombination mit Methotrexat, verglichen wird.

Insgesamt wurden in dieser Studie 2 Dosierungen von Upadacitinib (15 mg und 30 mg, jeweils einmal täglich), Adalimumab und Placebo untersucht. Die 1 705 Erwachsenen wurden im Verhältnis 2:2:2:1:1 auf 2 Upadacitinib-Arme, 1 Adalimumab-Arm und 2 Placebo-Arme randomisiert. Der Arm mit 30 mg Upadacitinib sowie die beiden Placebo-Arme sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant und werden daher nicht berücksichtigt.

Die Studienpopulation umfasst Erwachsene mit aktiver moderater bis schwerer Psoriasis-Arthritis, die auf eine Vorbehandlung mit mindestens einem konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARD) von mindestens 12 Wochen unzureichend angesprochen hatten. Die Erwachsenen mussten  $\geq 3$  geschwollene und  $\geq 3$  druckschmerzempfindliche Gelenke, eine aktive Plaque-Psoriasis (oder eine dokumentierte Vorgeschichte derselben) und einen Wert des hoch sensitiven C-reaktiven Proteins über der oberen Normgrenze oder  $\geq 1$  im Röntgenbild sichtbare Knochenerosion zeigen.

Die Patientinnen und Patienten konnten begleitend zur Studienmedikation bis zu zwei weitere nicht biologische DMARDs erhalten. Upadacitinib ist jedoch lediglich als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat zugelassen. Der pharmazeutische Unternehmer definiert daher eine Teilpopulation, die ausschließlich Patientinnen und

Patienten umfasst, die Upadacitinib bzw. Adalimumab als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat erhalten haben. Im Upadacitinib-Arm verbleiben damit 355 Erwachsene, im Adalimumab-Arm 352.

Neben Methotrexat konnte auch eine Begleitbehandlung u.a. mit nicht steroidalen Antirheumatika (NSARs) und oralen Kortikosteroiden erfolgen. Bei Patientinnen und Patienten, die zu Woche 16 der Behandlung kein Ansprechen auf die Therapie zeigten, konnte zu diesem Zeitpunkt eine Anpassung der Begleittherapie erfolgen (Initiierung oder Anpassung der Methotrexat-Behandlung, NSARs, Schmerzmittel oder oralen Kortikosteroide). Eine Injektion von Kortikosteroiden in ein peripheres Gelenk, einen Triggerpunkt, einen Tenderpunkt, eine Bursa oder eine Entthese war ebenfalls möglich.

Die vorgelegten Ergebnisse basieren auf dem aktuellsten Datenschnitt. Zu diesem Zeitpunkt waren alle Patientinnen und Patienten mindestens 56 Wochen behandelt worden.

Primärer Endpunkt der Studie war das Ansprechen gemäß den Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) mit Verbesserung um mindestens 20 % zu Woche 12 (ACR20).

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### Mortalität

In der Studie SELECT-PsA 1 traten während des Studienzeitraums keine Todesfälle auf.

#### Morbidität

##### *Minimale Krankheitsaktivität (MDA und DAPSA)*

Für den Endpunkt minimale Krankheitsaktivität liegen Ergebnisse aus zwei Operationalisierungen (Minimal Disease Activity [MDA] und DAPSA) vor. Die Berechnung der minimalen Krankheitsaktivität auf Basis des DAPSA beinhaltet im Gegensatz zum MDA die Erhebung eines Entzündungsparameters (C-reaktives Protein). Die Beurteilung des Endpunktes minimale Krankheitsaktivität erfolgt daher primär auf Basis des MDA. Für die minimale Krankheitsaktivität erhoben über den MDA zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib gegenüber Adalimumab. Dieser Effekt wird bezüglich der statistischen Signifikanz nur in einer der drei durchgeführten Sensitivitätsanalysen unter Verwendung alternativer Ersetzungsstrategien bestätigt (NRI mit Varianzkorrektur).

Für die minimale Krankheitsaktivität erhoben über den DAPSA ( $\leq 15$ ) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

##### *Remission (DAPSA $\leq 3,3$ )*

Für den Endpunkt Remission erhoben mit dem DAPSA  $\leq 3,3$  zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib gegenüber Adalimumab.

##### *Druckschmerzempfindliche Gelenke (TJC68 $\leq 1$ )*

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

##### *Geschwollene Gelenke (SJC66 $\leq 1$ )*

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

### *Enthesitis (LEI und SPARCC)*

Für den Endpunkt Enthesitis liegen Ergebnisse aus zwei Operationalisierungen vor (LEI und SPARCC). Der LEI wurde für die Indikation Psoriasis-Arthritis entwickelt und der SPARCC für die Indikation Spondyloarthritis. Die Beurteilung des Endpunktes Enthesitis erfolgt daher primär auf Basis des LEI.

Für Enthesitis erhoben über den LEI zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib gegenüber Adalimumab.

Für Enthesitis erhoben über den SPARCC zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Daktylitis (LDI)*

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

### *Fatigue (FACIT-Fatigue)*

Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0 veröffentlicht am 05.11.2020) 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 Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden.

Der G-BA hat in der vorliegenden Indikation bereits eine Responseschwelle von  $\geq 4$  Punkten als klinisch relevante Veränderung für den FACIT-Fatigue 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  $\geq 4$  Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die methodische Diskussion zum weiteren Vorgehen im G-BA ist noch nicht abgeschlossen.

Für den Endpunkt Fatigue erhoben mit dem FACIT-Fatigue zeigt sich weder für den Anteil der Erwachsenen mit einer Verbesserung um  $\geq 7,8$  Punkte (dies entspricht 15 % der Skalenspannweite) noch für den Anteil der Erwachsenen mit einer Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte ein 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 weder in der Remission der Hautsymptomatik (PASI 100) noch im PASI 90- und PASI 75-Response ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)*

Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus hat der G-BA in der vorliegenden Indikation beim HAQ-DI eine Responseschwelle von  $\geq 0,35$  Punkten als klinisch relevante Veränderung anerkannt. Analog zum Vorgehen beim FACIT-Fatigue wird daher vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion auch diese Responderanalyse neben der Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite in der vorliegenden Bewertung herangezogen.

Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus erhoben mit dem HAQ-DI zeigt sich sowohl für den Anteil der Erwachsenen mit einer Verbesserung um  $\geq 0,45$  Punkte (dies entspricht 15 % der Skalenspannweite) als auch für den Anteil der Erwachsenen mit einer Verbesserung um  $\geq 0,35$  Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib gegenüber Adalimumab.

### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mit der EQ-5D VAS zeigt sich auf Basis der Responderanalysen zur Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib gegenüber Adalimumab.

### *Morgensteifigkeit (Schwere und Dauer)*

Zum Symptom Morgensteifigkeit wurden Daten zur Schwere und zur Dauer erhoben. Für beide Endpunkte zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib. Die Relevanz der Ergebnisse wurde jeweils mittels Hedges' g überprüft. Die 95 %-Konfidenzintervalle schließen jeweils die Irrelevanzschwelle von  $-0,20$  ein. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

### *Axiale Beteiligung (BASDAI)*

Für die axiale Beteiligung erhoben über den BASDAI zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib. Die Relevanz dieses Ergebnisses wurde mittels Hedges' g überprüft. Das 95 %-Konfidenzintervall schließt die Irrelevanzschwelle von  $-0,20$  ein. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

### *Schmerz (Pain NRS)*

Für den Endpunkt Schmerz zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### *Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PtGADA)*

Für den Endpunkt PtGADA zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib. Die Relevanz dieses Ergebnisses wurde mittels Hedges' g überprüft. Das 95 %-Konfidenzintervall schließt die Irrelevanzschwelle von  $-0,20$  ein. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.

## Lebensqualität

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

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über den SF-36 werden der körperliche Summenscore (PCS) und der psychische Summenscore (MCS) getrennt betrachtet.

Vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion werden sowohl die Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite als auch die Responderanalysen mit einer Verbesserung von  $\geq 5$  Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Der pharmazeutische Unternehmer reicht für die Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite Daten zu einer Responseschwelle von 9,4 Punkten für den PCS und 9,6 Punkten für den MCS ein.

Für den körperlichen und den psychischen Summenscore des SF-36 zeigt sich jeweils sowohl auf Basis der Responderanalysen zur Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite als auch für den Anteil der Erwachsenen mit einer Verbesserung um  $\geq 5$  Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib gegenüber Adalimumab.

## Nebenwirkungen

### *Gesamtraten SUEs und Abbrüche wegen UEs*

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

### *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)*

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

## Gesamtbewertung

Der Nutzenbewertung liegt die randomisierte kontrollierte Studie SELECT-PsA 1 zugrunde, in der Upadacitinib mit Adalimumab, jeweils allein oder in Kombination mit Methotrexat, verglichen wird. Die Studienpopulation umfasst Erwachsene mit aktiver moderater bis schwerer Psoriasis-Arthritis, die auf eine Vorbehandlung mit mindestens einem konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARD) von mindestens 12 Wochen unzureichend angesprochen hatten. Für die vorliegende Bewertung wurden die Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie herangezogen, in der die Erwachsenen Upadacitinib bzw. Adalimumab ausschließlich als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat erhalten haben. Die Ergebnisse basieren auf dem aktuellsten Datenschnitt; zu diesem Zeitpunkt waren alle Erwachsenen mindestens 56 Wochen behandelt worden.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich jeweils in den Endpunkten minimale Krankheitsaktivität (MDA), Remission (DAPSA), Enthesitis (LEI), körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Upadacitinib gegenüber Adalimumab.

In der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich beim SF-36 sowohl für den körperlichen als auch für den psychischen Summenscore ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib gegenüber Adalimumab.

In der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für eine Behandlung mit Upadacitinib im Vergleich zu einer Therapie mit Adalimumab. In der Gesamtschau werden insbesondere die positiven Effekte von Upadacitinib auf die minimale Krankheitsaktivität (MDA), die Remission (DAPSA), den körperlichen Funktionsstatus (HAQ-DI) und den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sowie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (körperlicher und psychischer Summenscore des SF-36) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich eingestuft.

Somit lässt sich insgesamt ein beträchtlicher Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber Adalimumab bei Erwachsenen mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ableiten.

## Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis einer randomisierten und direktvergleichenden Studie. Zum herangezogenen Datenschnitt waren alle Erwachsenen mindestens 56 Wochen behandelt worden. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotential wird für die Studie als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotential vieler Ergebnisse auf Endpunktebene, insbesondere bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet wurde, ist jedoch wegen eines hohen Anteils an Patientinnen und Patienten, die aufgrund fehlender Werte als Non-Responder gewertet wurden (in beiden Therapiearmen jeweils > 10 %), als hoch anzusehen. Für den HAQ-DI gilt dies zusätzlich auch wegen des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten (> 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden.

Insgesamt wird daher für die Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt abgeleitet.

- b) Erwachsene 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 Ergebnisse einer Placebo-kontrollierten RCT (SELECT-PsA 2) vor. Da in dieser Studie Upadacitinib nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen wurde, lassen sich anhand dieser Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

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

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

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

##### Zu Patientenpopulation a)

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

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCT SELECT-PsA 1 vor, in der Upadacitinib mit Adalimumab, jeweils allein oder in Kombination mit Methotrexat, verglichen wird. Zum herangezogenen Datenschnitt waren alle Erwachsenen mindestens 56 Wochen behandelt worden.

Es zeigen sich sowohl in der Endpunktkategorie der Morbidität als auch der Lebensqualität statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Upadacitinib gegenüber Adalimumab. In der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die positiven Effekte von Upadacitinib insbesondere auf die minimale Krankheitsaktivität, die Remission, den körperlichen Funktionsstatus und den Gesundheitszustand sowie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität werden im Ausmaß als beträchtlich bewertet. Insgesamt verbleiben jedoch Unsicherheiten, da das Verzerrungspotential vieler Ergebnisse auf Endpunktebene als hoch angesehen wird.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber Adalimumab bei Erwachsenen mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, festgestellt.

#### Zu Patientenpopulation b)

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

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die zu bewertende Patientenpopulation keine geeigneten Daten vor, sodass keine Aussagen zum Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden können.

In der Gesamtschau wird kein Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, festgestellt.

### **2.2.2 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).

Es werden den Angaben die Daten aus dem Beschluss des G-BA zu Ixekizumab aus dem Jahr 2018<sup>3</sup> sowie aus den Beschlüssen zu Secukinumab und Guselkumab aus dem Jahr 2021<sup>4,5</sup> zugrunde gelegt.

### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_de.pdf)

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

---

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

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

5 Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA zu Guselkumab vom 20. Mai 2021.

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

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

## 2.4 Therapiekosten

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

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

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

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

Upadacitinib ist allein oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung Erwachsener 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	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Upadacitinib	1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a) und b)				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Adalimumab	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Certolizumab Pegol	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Etanercept	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Golimumab	1 x monatlich	12	1	12
Infliximab	1 x alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Ixekizumab	1 x alle 28 Tage	13	1	13
Secukinumab	1 x monatlich	12	1	12
Ustekinumab	1 x alle 84 Tage	4,3	1	4,3

#### Verbrauch:

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).<sup>6</sup>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Upadacitinib	15 mg	15 mg	1 x 15 mg	365	365 x 15 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation 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

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Infliximab	5mg/kg	385 mg	4 x 100 mg	6,5	26 x 100 mg
Ixekizumab	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	13	13 x 80 mg
Secukinumab	150 mg - 300 mg	150 mg - 300 mg	1 x 150 mg - 1 x 300 mg	12	12 x 150 mg - 12 x 300 mg
Ustekinumab	45 mg	45 mg	1 x 45 mg	4,3	4,3 x 45 mg

### Kosten:

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

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Upadacitinib	90 RET	3 714,25 €	1,77 €	0,00 €	3 712,48 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Adalimumab <sup>7</sup>	6 ILO	2 858,93 €	1,77 €	228,57 €	2 628,59 €
Certolizumab Pegol <sup>7</sup>	6 ILO	2 858,93 €	1,77 €	0,00 €	2 857,16 €
Etanercept <sup>7</sup>	12 ILO	2 858,93 €	1,77 €	228,57 €	2 628,59 €
Golimumab <sup>7</sup>	3 IFE	2 605,68 €	1,77 €	0,00 €	2 603,91 €
Infliximab <sup>7</sup>	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 €

<sup>7</sup> Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Secukinumab 150 mg	6 ILO	5 173,49 €	1,77 €	0,00 €	5 171,72 €
Secukinumab 300 mg	3 ILO	5 173,49 €	1,77 €	0,00 €	5 171,72 €
Ustekinumab	1 ILO	5 258,42 €	1,77 €	297,03 €	4 959,62 €
Abkürzungen: IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze; ILO = Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; RET = Retard-Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2021

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Für die Anwendung von Upadacitinib sowie 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.

Zudem sind die Patienten bei einer Therapie mit Upadacitinib sowie mit Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird. Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich<sup>8</sup>. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Insgesamt fallen für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sowie hinsichtlich der Untersuchungen auf Tuberkuloseinfektionen zusätzlich notwendige GKV-

<sup>8</sup> „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](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-011l_S3_Hepatitis_B_Virusinfektionen_Prophylaxe_Diagnostik_Therapie_2011-abgelaufen.pdf)

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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Upadacitinib	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 €
	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) <sup>9</sup>	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) <sup>10</sup>	1	89,50 €	89,50 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
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 €

<sup>9</sup> Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv.

<sup>10</sup> Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloge möglich.

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) <sup>9</sup>	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) <sup>10</sup>	1	89,50 €	89,50 €

### Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

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

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Juni 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

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

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. Januar 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Upadacitinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. April 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Mai 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche

Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Mai 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Juni 2021 statt.

Mit Schreiben vom 8. Juni 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung (u.a. von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten) beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 22. Juni 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 6. Juli 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

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

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juni 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. Juni 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juni 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. Juni 2021 30. Juni 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juli 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Juli 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss



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

#### **Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Upadacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis)**

Vom 15. Juli 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Juli 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. Mai 2021 (BAnz AT 17.08.2021 B3), wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Upadacitinib gemäß dem Beschluss vom 16. Juli 2020 zuletzt geändert am 11. August 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## Upadacitinib

Beschluss vom: 15. Juli 2021

In Kraft getreten am: 15. Juli 2021

BAnz AT 03.09.2021 B2

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

RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.

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

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Upadacitinib gegenüber Adalimumab:**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

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

Zusatznutzen nicht belegt

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

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

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↑	Vorteile bei der minimalen Krankheitsaktivität (MDA), der Remission (DAPSA), dem körperlichen Funktionsstatus (HAQ-DI) und dem Gesundheitszustand (EQ-5D VAS).
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil im SF-36 (PCS + MCS).
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 SELECT-PsA 1: RCT, Vergleich von Upadacitinib gegenüber Adalimumab (jeweils Monotherapie oder Kombinationstherapie mit Methotrexat); mindestens 56 Wochen Behandlungsdauer.

### Mortalität

Endpunkt	Upadacitinib		Adalimumab		Upadacitinib vs. Adalimumab RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Erwachsene mit Ereignis n (%)	N	Erwachsene mit Ereignis n (%)	
Gesamtmortalität	355	0 (0)	352	0 (0)	-

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-15) und dem Addendum (A21-81), sofern nicht anders indiziert.

## Morbidität

Endpunkt	Upadacitinib		Adalimumab		Upadacitinib vs. Adalimumab
	N	Erwachsene mit Ereignis n (%)	N	Erwachsene mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
minimale Krankheitsaktivität					
MDA <sup>b,c</sup>	355	173 (48,7)	352	141 (40,1)	1,22 [1,03; 1,44]; 0,021
Sensitivitätsanalysen:					
ACA <sup>d</sup>	299	173 (57,9)	283	141 (49,8)	1,16 [1,00; 1,35]; 0,053 <sup>e</sup>
NRI <sup>c</sup> mit Varianzkorrektur	355	173 (48,7)	352	141 (40,1)	1,22 [1,01; 1,46]; 0,037 <sup>e,f</sup>
ICA-pc <sup>g</sup> mit Varianzkorrektur	355	201 (56,6)	352	175 (49,8)	1,14 [0,97; 1,32]; 0,104 <sup>e,f</sup>
DAPSA ≤ 15 <sup>c,h</sup>	355	204 (57,5)	352	184 (52,3)	1,10 [0,96; 1,25]; 0,177
Remission (DAPSA ≤ 3,3) <sup>c,h</sup>	355	66 (18,6)	352	39 (11,1)	1,68 [1,16; 2,42]; 0,006
druckschmerzempfindliche Gelenke (TJC68 ≤ 1) <sup>c</sup>	355	164 (46,2)	352	143 (40,6)	1,14 [0,96; 1,34]; 0,139
geschwollene Gelenke (SJC66 ≤ 1) <sup>c</sup>	355	236 (66,5)	352	208 (59,1)	1,12 [1,00; 1,25]; 0,052
Enthesitis					
LEI = 0 <sup>c</sup>	355	255 (71,8)	352	227 (64,5)	1,11 [1,01; 1,23]; 0,037
SPARCC Enthesitis Index = 0 <sup>c</sup>	268	158 (59,0)	261	143 (54,8)	1,07 [0,93; 1,24]; 0,350
Daktylitis (LDI = 0) <sup>c</sup>	355	295 (83,1)	352	274 (77,8)	1,06 [0,99; 1,14]; 0,104
Fatigue <sup>2</sup>					
FACIT-Fatigue, Verbesserung um ≥ 7,8 Punkte [15 %] <sup>c</sup>	355	160 (45,1)	352	137 (38,9)	1,16 [0,97; 1,38]; 0,095
FACIT-Fatigue, Verbesserung um ≥ 4 Punkte <sup>c</sup>	355	202 (56,9)	352	180 (51,1)	1,11 [0,97; 1,28]; 0,125
Hautsymptomatik (PASI 100) <sup>c</sup>	355	151 (42,5)	352	134 (38,1)	1,10 [0,92; 1,32]; 0,286
PASI 90 <sup>c</sup>	355	181 (51,0)	352	167 (47,4)	1,06 [0,92; 1,23]; 0,421

<sup>2</sup> Vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion werden hier die Ergebnisse von zwei Operationalisierungen abgebildet.

PASI 75 <sup>c</sup>	355	226 (63,7)	352	201 (57,1)	1,10 [0,98; 1,24]; 0,107
körperlicher Funktionsstatus <sup>2</sup>					
HAQ-DI, Verbesserung um $\geq 0,45$ Punkte [15 %] <sup>c</sup>	297	166 (55,9)	301	131 (43,5)	1,28 [1,09; 1,51]; 0,003
HAQ-DI, Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte <sup>c</sup>	312	193 (61,9)	319	165 (51,7)	1,19 [1,04; 1,37]; 0,013
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Verbesserung um $\geq 15$ %) <sup>c</sup>	355	186 (52,4)	352	146 (41,5)	1,26 [1,08; 1,48]; 0,004

Endpunkt	Upadacitinib			Adalimumab			Upadacitinib vs. Adalimumab MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>l</sup>
	N <sup>i</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW <sup>i</sup> (SE)	N <sup>i</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW <sup>i</sup> (SE)	
Morgensteifigkeit <sup>k</sup>							
Schwere <sup>l</sup>	341	6,19 (2,66)	-3,33 (0,12)	348	5,81 (2,78)	-2,79 (0,12)	-0,54 [-0,84; -0,23]; < 0,001 Hedges' g: -0,24 [-0,39; -0,09]
Dauer <sup>m</sup>	341	5,03 (3,05)	-2,59 (0,11)	348	4,62 (3,00)	-2,21 (0,11)	-0,38 [-0,66; -0,11]; 0,006 Hedges' g: -0,19 [-0,34; -0,04]
axiale Beteiligung (BASDAI) <sup>k</sup>	341	5,68 (2,19)	-2,78 (0,11)	348	5,39 (2,19)	-2,33 (0,10)	-0,45 [-0,72; -0,19]; < 0,001 Hedges' g: -0,24 [-0,39; -0,09]
Schmerz (Pain NRS) <sup>k</sup>	347	6,20 (2,05)	-2,76 (0,10)	350	6,00 (2,11)	-2,52 (0,10)	-0,23 [-0,49; 0,03]; 0,079
globale Krankheitsaktivität (PtGADA) <sup>k</sup>	347	6,61 (2,03)	-3,10 (0,10)	350	6,39 (2,01)	-2,85 (0,10)	-0,26 [-0,51; -0,004]; 0,047 Hedges' g: -0,14 [-0,29; 0,01]

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Upadacitinib		Adalimumab		Upadacitinib vs. Adalimumab
	N	Erwachsene mit Ereignis n (%)	N	Erwachsene mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
SF-36 <sup>2</sup>					
PCS, Verbesserung um $\geq 9,4$ Punkte [15 %] <sup>c</sup>	355	180 (50,7)	352	135 (38,4)	1,32 [1,12; 1,57]; 0,001
PCS, Verbesserung um $\geq 5$ Punkte <sup>c</sup>	355	246 (69,3)	352	194 (55,1)	1,26 [1,12; 1,41]; < 0,001
MCS, Verbesserung um $\geq 9,6$ Punkte [15 %] <sup>c</sup>	355	96 (27,0)	352	59 (16,8)	1,63 [1,22; 2,18]; < 0,001
MCS, Verbesserung um $\geq 5$ Punkte <sup>c</sup>	355	152 (42,8)	352	115 (32,7)	1,31 [1,08; 1,59]; 0,006

## Nebenwirkungen

Endpunkt	Upadacitinib		Adalimumab		Upadacitinib vs. Adalimumab
	N	Erwachsene mit Ereignis n (%)	N	Erwachsene mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
UEs ( <i>ergänzend dargestellt</i> )	355	272 (76,6)	352	272 (77,3)	-
SUEs	355	23 (6,5)	352	28 (8,0)	0,81 [0,48; 1,39]; 0,449
Abbruch wegen UEs <sup>h</sup>	355	16 (4,5)	352	23 (6,5)	0,69 [0,37; 1,28]; 0,241
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)	355	192 (54,1)	352	167 (47,4)	1,14 [0,99; 1,32]; 0,078

a RR, 95 %-KI und p-Wert aus einem generalisierten linearen Modell adjustiert bezüglich DMARD-Behandlung zu Studienbeginn (ja, nein) bzw. ohne Adjustierung (Endpunkte zu Nebenwirkungen).

b Für die Einstufung als MDA-Responder müssen 5 der folgenden 7 Kriterien erfüllt sein: TJC68  $\leq 1$ ; SJC66  $\leq 1$ ; PASI-Score  $\leq 1$  oder BSA  $\leq 3$  %; patientenberichtete Schmerzbeurteilung  $\leq 1,5$ ; PtGADA  $\leq 2$ , HAQ-DI  $\leq 0,5$  und LEI  $\leq 1$ .

c Fehlende Werte mittels NRI ersetzt.

d Auswertung beruht ausschließlich auf vollständig beobachteten Erwachsenen.

e Berechnung des IQWiG, asymptotisch.

f Berechnung des IQWiG, Varianzschätzung gemäß dem Data Set Re-Sizing Approach.

g In beiden Behandlungsgruppen werden die fehlenden Werte gemäß dem beobachteten Risiko in der Kontrollgruppe ersetzt.

h Der Summenscore des DAPSA wird wie folgt erhoben: SJC66 + TJC68 + Schmerz (gemessen mittels NRS mit einem Wertebereich von 0 bis 10) + PtGADA (gemessen mittels NRS mit einem Wertebereich von 0 bis 10) + CRP (in mg/dl). Der DAPSA ist eine bei 0 beginnende und nach oben offene Skala, wobei höhere Werte eine schwerere Krankheitsaktivität widerspiegeln.

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

j MW und SE (Änderung pro Behandlungsarm) sowie MD, 95 %-KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM-Auswertung mit den Variablen Behandlung, Visite, DMARD-Behandlung zu Studienbeginn, Wert zu Studienbeginn sowie dem Interaktionsterm Behandlung und Visite.

k Erfasst auf einer Skala von 0 bis 10; niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten geringere Krankheitsaktivität bzw. Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.

l Erfasst anhand des BASDAI Item 5.

m Erfasst anhand des BASDAI Item 6.

Verwendete Abkürzungen:

ACA: Available Case Analysis; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BSA: Body Surface Area; CRP: C-reaktives Protein; DAPSA: Disease Activity in Psoriatic Arthritis; DMARD: krankheitsmodifizierende antirheumatische Therapie; EQ-5D: EuroQoL – 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; ICA-pc: Imputed Case Analysis according to Control Group Risk; KI: Konfidenzintervall; LDI: Leeds Daktylitis Index; LEI: Leeds Enthesitis Index; MCS: Mental Component Score; MD: Mittelwertdifferenz; MDA: minimale Krankheitsaktivität; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; NRI: Non-Responder Imputation; NRS: Numerical Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity index; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form 36; SJC66: Swollen Joint Count – 66 Gelenke; SOC: Systemorganklasse; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TJC68: Tender Joint Count – 68 Gelenke; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

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

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

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

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

ca. 20 100 Patientinnen und Patienten

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

ca. 9 000 Patientinnen und Patienten

## **3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_de.pdf)

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

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

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

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Upadacitinib	15 056,17 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	15 236,81 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Adalimumab	11 434,37 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	11 615,01 €
Certolizumab Pegol	12 428,65 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	12 609,29 €
Etanercept	11 412,46 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	11 593,10 €
Golimumab	10 415,64 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	10 596,28 €
Infliximab	16 683,89 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	16 864,53 €
Ixekizumab	18 087,16 €
Secukinumab	10 343,44 € - 20 686,88 €
Ustekinumab	21 326,37 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,24 €
Gesamt	21 400,61 €

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

Sonstige GKV-Leistungen:

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

- b) Erwachsene 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
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
Upadacitinib	15 056,17 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	15 236,81 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>	
Adalimumab	11 434,37 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	11 615,01 €
Certolizumab Pegol	12 428,65 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	12 609,29 €
Etanercept	11 412,46 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	11 593,10 €
Golimumab	10 415,64 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	10 596,28 €
Infliximab	16 683,89 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	16 864,53 €
Ixekizumab	18 087,16 €
Secukinumab	10 343,44 € - 20 686,88 €
Ustekinumab	21 326,37 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,24 €
Gesamt	21 400,61 €

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

Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 15. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 15. Juli 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Juli 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Mai 2021 (BAnz AT 17.08.2021 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Upadacitinib gemäß dem Beschluss vom 16. Juli 2020, der zuletzt am 11. August 2020 geändert worden ist, nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

**Upadacitinib**

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

RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.

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

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Upadacitinib gegenüber Adalimumab:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

---

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



- b) Erwachsene 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 Gollimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), gegebenenfalls in Kombination mit Methotrexat

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

Zusatznutzen nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Morbidität	↑	Vorteile bei der minimalen Krankheitsaktivität (MDA), der Remission (DAPSA), dem körperlichen Funktionsstatus (HAQ-DI) und dem Gesundheitszustand (EQ-5D VAS).
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil im SF-36 (PCS + MCS).
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 SELECT-PsA 1: RCT, Vergleich von Upadacitinib gegenüber Adalimumab (jeweils Monotherapie oder Kombinationstherapie mit Methotrexat); mindestens 56 Wochen Behandlungsdauer.

Mortalität

Endpunkt	Upadacitinib		Adalimumab		Upadacitinib vs. Adalimumab RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Erwachsene mit Ereignis n (%)	N	Erwachsene mit Ereignis n (%)	
Gesamtmortalität	355	0 (0)	352	0 (0)	-

Morbidität

Endpunkt	Upadacitinib		Adalimumab		Upadacitinib vs. Adalimumab RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
	N	Erwachsene mit Ereignis n (%)	N	Erwachsene mit Ereignis n (%)	
minimale Krankheitsaktivität					
MDA <sup>b, c</sup>	355	173 (48,7)	352	141 (40,1)	1,22 [1,03; 1,44]; 0,021

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-15) und dem Addendum (A21-81), sofern nicht anders indiziert.



Endpunkt	Upadacitinib		Adalimumab		Upadacitinib vs. Adalimumab
	N	Erwachsene mit Ereignis n (%)	N	Erwachsene mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
Sensitivitätsanalysen:					
ACA <sup>d</sup>	299	173 (57,9)	283	141 (49,8)	1,16 [1,00; 1,35]; 0,053 <sup>e</sup>
NRI <sup>c</sup> mit Varianzkorrektur	355	173 (48,7)	352	141 (40,1)	1,22 [1,01; 1,46]; 0,037 <sup>e, f</sup>
ICA-pc <sup>g</sup> mit Varianzkorrektur	355	201 (56,6)	352	175 (49,8)	1,14 [0,97; 1,32]; 0,104 <sup>e, f</sup>
DAPSA $\leq 15$ <sup>c, h</sup>	355	204 (57,5)	352	184 (52,3)	1,10 [0,96; 1,25]; 0,177
Remission (DAPSA $\leq 3,3$ ) <sup>c, h</sup>	355	66 (18,6)	352	39 (11,1)	1,68 [1,16; 2,42]; 0,006
druckschmerzempfindliche Gelenke (TJC68 $\leq 1$ ) <sup>c</sup>	355	164 (46,2)	352	143 (40,6)	1,14 [0,96; 1,34]; 0,139
geschwollene Gelenke (SJC66 $\leq 1$ ) <sup>c</sup>	355	236 (66,5)	352	208 (59,1)	1,12 [1,00; 1,25]; 0,052
Enthesitis					
LEI = 0 <sup>c</sup>	355	255 (71,8)	352	227 (64,5)	1,11 [1,01; 1,23]; 0,037
SPARCC Enthesitis Index = 0 <sup>c</sup>	268	158 (59,0)	261	143 (54,8)	1,07 [0,93; 1,24]; 0,350
Daktylitis (LDI = 0) <sup>c</sup>	355	295 (83,1)	352	274 (77,8)	1,06 [0,99; 1,14]; 0,104
Fatigue <sup>2</sup>					
FACIT-Fatigue, Verbesserung um $\geq 7,8$ Punkte [15 %] <sup>c</sup>	355	160 (45,1)	352	137 (38,9)	1,16 [0,97; 1,38]; 0,095
FACIT-Fatigue, Verbesserung um $\geq 4$ Punkte <sup>c</sup>	355	202 (56,9)	352	180 (51,1)	1,11 [0,97; 1,28]; 0,125
Hautsymptomatik (PASI 100) <sup>c</sup>					
PASI 90 <sup>c</sup>	355	181 (51,0)	352	167 (47,4)	1,06 [0,92; 1,23]; 0,421
PASI 75 <sup>c</sup>	355	226 (63,7)	352	201 (57,1)	1,10 [0,98; 1,24]; 0,107
Körperlicher Funktionsstatus <sup>2</sup>					
HAQ-DI, Verbesserung um $\geq 0,45$ Punkte [15 %] <sup>c</sup>	297	166 (55,9)	301	131 (43,5)	1,28 [1,09; 1,51]; 0,003
HAQ-DI, Verbesserung um $\geq 0,35$ Punkte <sup>c</sup>	312	193 (61,9)	319	165 (51,7)	1,19 [1,04; 1,37]; 0,013
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Verbesserung um $\geq 15$ %) <sup>c</sup>	355	186 (52,4)	352	146 (41,5)	1,26 [1,08; 1,48]; 0,004

<sup>2</sup> Vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion werden hier die Ergebnisse von zwei Operationalisierungen abgebildet.



Endpunkt	Upadacitinib			Adalimumab			Upadacitinib vs. Adalimumab
	N <sup>l</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW <sup>l</sup> (SE)	N <sup>l</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Mittlere Änderung im Studienverlauf MW <sup>l</sup> (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert <sup>l</sup>
Morgensteifigkeit <sup>k</sup>							
Schwere <sup>l</sup>	341	6,19 (2,66)	-3,33 (0,12)	348	5,81 (2,78)	-2,79 (0,12)	-0,54 [-0,84; -0,23]; < 0,001 Hedges' g: -0,24 [-0,39; -0,09]
Dauer <sup>m</sup>	341	5,03 (3,05)	-2,59 (0,11)	348	4,62 (3,00)	-2,21 (0,11)	-0,38 [-0,66; -0,11]; 0,006 Hedges' g: -0,19 [-0,34; -0,04]
axiale Beteiligung (BASDAI) <sup>k</sup>	341	5,68 (2,19)	-2,78 (0,11)	348	5,39 (2,19)	-2,33 (0,10)	-0,45 [-0,72; -0,19]; < 0,001 Hedges' g: -0,24 [-0,39; -0,09]
Schmerz (Pain NRS) <sup>k</sup>	347	6,20 (2,05)	-2,76 (0,10)	350	6,00 (2,11)	-2,52 (0,10)	-0,23 [-0,49; 0,03]; 0,079
globale Krankheitsaktivität (PtGADA) <sup>k</sup>	347	6,61 (2,03)	-3,10 (0,10)	350	6,39 (2,01)	-2,85 (0,10)	-0,26 [-0,51; -0,004]; 0,047 Hedges' g: -0,14 [-0,29; 0,01]

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Upadacitinib		Adalimumab		Upadacitinib vs. Adalimumab
	N	Erwachsene mit Ereignis n (%)	N	Erwachsene mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
SF-36 <sup>2</sup>					
PCS, Verbesserung um ≥ 9,4 Punkte [15 %] <sup>c</sup>	355	180 (50,7)	352	135 (38,4)	1,32 [1,12; 1,57]; 0,001
PCS, Verbesserung um ≥ 5 Punkte <sup>c</sup>	355	246 (69,3)	352	194 (55,1)	1,26 [1,12; 1,41]; < 0,001
MCS, Verbesserung um ≥ 9,6 Punkte [15 %] <sup>c</sup>	355	96 (27,0)	352	59 (16,8)	1,63 [1,22; 2,18]; < 0,001
MCS, Verbesserung um ≥ 5 Punkte <sup>c</sup>	355	152 (42,8)	352	115 (32,7)	1,31 [1,08; 1,59]; 0,006

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Upadacitinib		Adalimumab		Upadacitinib vs. Adalimumab
	N	Erwachsene mit Ereignis n (%)	N	Erwachsene mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>a</sup>
UEs (ergänzend dargestellt)	355	272 (76,6)	352	272 (77,3)	-
SUEs	355	23 (6,5)	352	28 (8,0)	0,81 [0,48; 1,39]; 0,449
Abbruch wegen UEs <sup>h</sup>	355	16 (4,5)	352	23 (6,5)	0,69 [0,37; 1,28]; 0,241



Table with 5 columns: Endpunkt, N, Erwachsene mit Ereignis n (%), N, Erwachsene mit Ereignis n (%), Upadacitinib vs. Adalimumab RR [95 %-KI]; p-Wert. Row: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)

- a RR, 95 %-KI und p-Wert aus einem generalisierten linearen Modell adjustiert bezüglich DMARD-Behandlung zu Studienbeginn (ja, nein) bzw. ohne Adjustierung (Endpunkte zu Nebenwirkungen).
b Für die Einstufung als MDA-Responder müssen 5 der folgenden 7 Kriterien erfüllt sein: TJC68 ≤ 1; SJC66 ≤ 1; PASI-Score ≤ 1 oder BSA ≤ 3 %; patientenberichtete Schmerzbeurteilung ≤ 1,5; PtGADA ≤ 2, HAQ-DI ≤ 0,5 und LEI ≤ 1.
c Fehlende Werte mittels NRI ersetzt.
d Auswertung beruht ausschließlich auf vollständig beobachteten Erwachsenen.
e Berechnung des IQWiG, asymptotisch.
f Berechnung des IQWiG, Varianzschätzung gemäß dem Data Set Re-Sizing Approach.
g In beiden Behandlungsgruppen werden die fehlenden Werte gemäß dem beobachteten Risiko in der Kontrollgruppe ersetzt.
h Der Summenscore des DAPSA wird wie folgt erhoben: SJC66 + TJC68 + Schmerz (gemessen mittels NRS mit einem Wertebereich von 0 bis 10) + PtGADA (gemessen mittels NRS mit einem Wertebereich von 0 bis 10) + CRP (in mg/dl).
i Anzahl der Erwachsenen, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
j MW und SE (Änderung pro Behandlungsarm) sowie MD, 95 %-KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM-Auswertung mit den Variablen Behandlung, Visite, DMARD-Behandlung zu Studienbeginn, Wert zu Studienbeginn sowie dem Interaktionsterm Behandlung und Visite.
k Erfasst auf einer Skala von 0 bis 10; niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten geringere Krankheitsaktivität bzw. Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.
l Erfasst anhand des BASDAI Item 5.
m Erfasst anhand des BASDAI Item 6.

Verwendete Abkürzungen:

ACA: Available Case Analysis; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BSA: Body Surface Area; CRP: C-reaktives Protein; DAPSA: Disease Activity in Psoriatic Arthritis; DMARD: krankheitsmodifizierende antirheumatische Therapie; EQ-5D: EuroQoL – 5 Dimensions; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; ICA-pc: Imputed Case Analysis according to Control Group Risk; KI: Konfidenzintervall; LDI: Leeds Daktylitis Index; LEI: Leeds Enthesitis Index; MCS: Mental Component Score; MD: Mittelwertdifferenz; MDA: minimale Krankheitsaktivität; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; NRI: Non-Responder Imputation; NRS: Numerical Rating Scale; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PtGADA: patientenberichtete globale Krankheitsaktivität; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form 36; SJC66: Swollen Joint Count – 66 Gelenke; SOC: Systemorganklasse; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TJC68: Tender Joint Count – 68 Gelenke; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

- b) Erwachsene 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

Table with 3 columns: Endpunktkategorie, Effektrichtung/ Verzerrungspotential, Zusammenfassung. Rows: Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen

Erläuterungen:

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

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.



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

- a) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.  
ca. 20 100 Patientinnen und Patienten
- b) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.  
ca. 9 000 PatientInnen und Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_de.pdf)

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

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

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

### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene 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:	
Upadacitinib	15 056,17 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	15 236,81 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11 434,37 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	11 615,01 €
Certolizumab Pegol	12 428,65 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	12 609,29 €
Etanercept	11 412,46 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	11 593,10 €
Golimumab	10 415,64 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	10 596,28 €
Infliximab	16 683,89 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	16 864,53 €
Ixekizumab	18 087,16 €
Secukinumab	10 343,44 € – 20 686,88 €
Ustekinumab	21 326,37 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,24 €
Gesamt	21 400,61 €

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



### Sonstige GKV-Leistungen:

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

- b) Erwachsene 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:

Upadacitinib	15 056,17 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	15 236,81 €

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Adalimumab	11 434,37 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	11 615,01 €
Certolizumab Pegol	12 428,65 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	12 609,29 €
Etanercept	11 412,46 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	11 593,10 €
Gollimumab	10 415,64 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	10 596,28 €
Infliximab	16 683,89 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	16 864,53 €
Ixekizumab	18 087,16 €
Secukinumab	10 343,44 € – 20 686,88 €
Ustekinumab	21 326,37 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,24 €
Gesamt	21 400,61 €

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

### Sonstige GKV-Leistungen:

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

## II.

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

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 15. Juli 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

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

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. Mai 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 22. Juni 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 Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

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

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

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis) - Gemeinsamer



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

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

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Upadacitinib
- **Handelsname:** Rinvoq
- **Therapeutisches Gebiet:** Psoriasis-Arthritis (Hauterkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.02.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.05.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 25.05.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte Juli 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

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

#### **Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19**

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

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

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-02-01-D-638)

#### **Modul 1**

(pdf 335,85 kB)

#### **Modul 2**

(pdf 791,28 kB)

#### **Modul 3**

(pdf 2,24 MB)

#### **Modul 4**

(pdf 5,94 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### **Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

(pdf 6,04 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/651/>

03.05.2021 - Seite 1 von 4

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis) - Gemeinsamer Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Upadacitinib (Rinvoq®)

RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

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

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

Stand der Information Juni 2020

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

### Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.05.2021 veröffentlicht:

#### **Nutzenbewertung IQWiG**

(pdf 889,77 kB)

### Stellungnahmen

#### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 25.05.2021
  - Mündliche Anhörung: 07.06.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 31.05.2021 **per E-Mail** an.

#### Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

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

(doc 57.50 kB)

#### Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **25.05.2021** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Upadacitinib - 2021-02-01-D-638*). 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 07.06.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.05.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

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

#### Beschlüsse

#### Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.02.2020 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.02.2021 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/651/>

03.05.2021 - Seite 3 von 4



## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 07.06.2021 um 10:40 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

#### Ablauf

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

---

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

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	21.05.2021
Novartis Pharma GmbH	07.05.2021
Lilly Deutschland GmbH	20.05.2021
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	20.05.2021
Amgen GmbH	24.05.2021
UCB Pharma GmbH	25.05.2021
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.	25.05.2021
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	25.05.2021
LEO Pharma GmbH	25.05.2021
Almirall Hermal GmbH	25.05.2021
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)PsoNet e.V. – Regionale Psoriasisnetze in Deutschland Nationale Versorgungskonferenz Psoriasis	25.05.2021

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG</b>						
Claes, Fr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Götz, Hr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja
Sternberg, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Gaipel, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Novartis Pharma GmbH</b>						
Müller, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Lied, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Lilly Deutschland GmbH</b>						
Russ, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Höllrich, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<b>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</b>						
Huber, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hohmann, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
<b>Amgen GmbH</b>						
Stein, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Rode-Kluge, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
UCB Pharma GmbH						
Dombrowsky, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Kumke, Hr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.						
Krüger, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)						
Augustin, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
LEO Pharma GmbH						
Link, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Almirall Hermal GmbH						
Ocker, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dykukha, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 5.1 Stellungnahme AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG d

Datum	25.05.2021
Stellungnahme zu	Upadacitinib (RINVOQ®)
Stellungnahme von	<i>AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Die AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Bericht-Nr. 1098) von RINVOQ® (Upadacitinib) in der Indikation Psoriasis-Arthritis durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).</p> <p>RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.</p> <p>Der G-BA hat folgende Populationen und zweckmäßige Vergleichstherapien für das Indikationsgebiet festgelegt, die im Nutzenbericht des IQWiG mit der Auftragsnummer A21-15 ebenfalls dargestellt werden:</p> <p>a) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-naive Patientinnen und Patienten):</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Ixekizumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat</p> <p>b) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-erfahrene Patientinnen und Patienten):</p> <p>der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat.</p> <p><b>Zusammenfassung zu allgemeinen Aspekten</b></p> <p>Upadacitinib ist ein selektiver und reversibler JAK-Inhibitor, der in humanzellbasierten Assays bevorzugt JAK1-oder JAK1/3-Signalwege im Vergleich zu anderen Zytokin-Signalwegen, die über JAK2-Paare vermittelt werden, inhibiert. Die empfohlene Dosis von Upadacitinib beträgt 15 mg einmal täglich als orale Gabe. Das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Upadacitinib wurde in einem umfangreichen klinischen Studienprogramm untersucht, das über 2.000 Patienten in zwei randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Phase-III-Studien in Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA) umfasst. Die</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib wurde sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit Methotrexat (MTX) untersucht. Dabei zeigten sich konsistent hohe Ansprechraten bei einem gut charakterisierten Sicherheitsprofil, vergleichbar mit dem von Adalimumab (1-3).</p> <p>Die Stellungnahme von AbbVie bezieht sich auf folgende Sachverhalte hinsichtlich der Population A basierend auf der Studie SELECT-PsA 1:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Upadacitinib in Population A (bDMARD-naive Patienten)</li><li>2. Akzeptanz der multiplen Imputation als Sensitivitätsanalyse</li><li>3. Akzeptanz von Responderanalysen der Endpunkte körperlicher Funktionsstatus (health assessment questionnaire – disability index, HAQ-DI), Fatigue (functional assessment of chronic illness therapy – fatigue, FACIT-F) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (short form – 36, SF-36)</li><li>4. Analysen auf Grundlage einer eingeschränkten Studienpopulation für die Endpunkte Leeds enthesitis index (LEI), Leeds daktylitis index (LDI), Bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI) und Psoriasis area and severity index (PASI)</li><li>5. Berücksichtigung der Endpunkte DAPSA und PASDAS</li><li>6. Berücksichtigung des Endpunkts SAPS</li><li>7. Beachtung des Herstellerrabattes in den Therapiekosten.</li></ol>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Upadacitinib in Population A (bDMARD-naive Patienten)</b></p> <p>Bei der PsA handelt es sich um eine heterogene und multifaktorielle Erkrankung des Muskel-Skelett-Systems. Das Krankheitsbild erstreckt sich über verschiedene klinische Domänen, wobei die Krankheitsaktivität in den einzelnen Domänen patientenindividuell unterschiedlich ausgeprägt ist.</p> <p>Die Studien SELECT-PsA 1 und SELECT-PsA 2 reflektieren die vom G-BA definierten Patientenpopulationen A (bDMARD-naive) und B (bDMARD-erfahren Patienten).</p> <p>Auf Basis der Studie SELECT-PsA 1 zeigt sich für Upadacitinib im direkten Vergleich zu Adalimumab ein <b>Hinweis</b> auf einen <b>beträchtlichen Zusatznutzen</b> in bDMARD-naiven Patienten (<b>Population A</b>). Im Nutzendossier zu Upadacitinib (Modul 4A) wurde in zahlreichen Endpunkten eine deutliche Überlegenheit von Upadacitinib gegenüber Adalimumab über einen Zeitraum von 56 Wochen gezeigt:</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unter Upadacitinib erreichen statistisch signifikant mehr Patienten eine <b>Remission</b> (gemessen anhand des Endpunkts disease activity in psoriatic arthritis <math>\leq 3,3</math> (DAPSA <math>\leq 3,3</math>)), eine <b>minimale Krankheitsaktivität</b> (gemessen anhand des Endpunkts minimal disease activity, MDA) sowie eine <b>niedrige Krankheitsaktivität</b> (gemessen anhand des Endpunkts psoriatic arthritis disease activity score <math>&lt; 3,2</math> (PASDAS <math>&lt; 3,2</math>)) gegenüber Adalimumab</li> <li>• Die umfassende Krankheitskontrolle von Upadacitinib zeigt sich bei einer Vielzahl patientenrelevanter Endpunkte in der PsA: z.B. vollständiges Abklingen der <b>Enthesitis</b> (gemessen anhand des Leeds enthesitis index, LEI = 0), Verbesserung der <b>axialen Beteiligung</b> (gemessen anhand des Bath ankylosing spondylitis disease activity index mit einer Verbesserung um 50 %, BASDAI50) und eine Verbesserung der <b>Hautsymptomatik</b> (gemessen anhand des self-assessment of psoriasis symptoms, SAPS) im Vergleich zu Adalimumab</li> <li>• Die umfassende Wirksamkeit spiegelt sich auch in weiteren statistisch signifikanten Vorteilen zugunsten von Upadacitinib wider: Verbesserung des <b>körperlichen Funktionsstatus</b> (gemessen anhand des health assessment questionnaire – disability index <math>\geq 0,35</math>, HAQ-DI <math>\geq 0,35</math>),</li> </ul>	<p>In der Gesamtschau werden insbesondere die positiven Effekte von Upadacitinib auf die minimale Krankheitsaktivität (MDA), die Remission (DAPSA), den körperlichen Funktionsstatus (HAQ-DI) und den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sowie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (körperlicher und psychischer Summenscore des SF-36) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich eingestuft.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis einer randomisierten und direktvergleichenden Studie. Zum herangezogenen Datenschnitt waren alle Erwachsenen mindestens 56 Wochen behandelt worden. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotential wird für die Studie als niedrig eingestuft.</p> <p>Das Verzerrungspotential vieler Ergebnisse auf Endpunktebene, insbesondere bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet wurde, ist jedoch wegen eines hohen Anteils an Patientinnen und Patienten, die aufgrund fehlender Werte als Non-Responder gewertet wurden (in beiden Therapiearmen jeweils <math>&gt; 10 \%</math>), als hoch anzusehen. Für den HAQ-DI gilt dies zusätzlich auch</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verbesserung der <b>Morgensteifigkeit</b> (insgesamt, Schwere und Dauer), Verbesserung in der <b>patientenberichteten globalen Krankheitsaktivität</b> (gemessen anhand des Endpunktes patient's global assessment of disease activity, PtGADA) und Verbesserung des <b>allgemeinen Gesundheitszustands</b> (gemessen anhand des Endpunkt EuroQoL-5 dimensions, EQ-5D)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ebenso erreichen unter Upadacitinib signifikant mehr Patienten eine Verbesserung der <b>gesundheitsbezogenen Lebensqualität</b> (gemessen anhand des short form – 36 <math>\geq</math> 5 (SF-36 <math>\geq</math> 5) als unter Adalimumab</li> <li>• Zudem zeigt Upadacitinib ein konsistentes und gut charakterisiertes Sicherheitsprofil, das vergleichbar ist mit dem von Adalimumab.</li> </ul> <p>Im direkten Vergleich zum Therapiestandard Adalimumab erreichen somit Patienten unter einer Upadacitinib Behandlung erstmals das <b>primäre Therapieziel Remission</b>, alternativ das Erreichen einer <b>minimalen bzw. niedrigen Krankheitsaktivität</b>, sowie das <b>übergeordnete Therapieziel</b> der langfristigen Verbesserung und der Erhaltung der <b>gesundheitsbezogenen Lebensqualität</b> gemäß</p>	<p>wegen des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten (&gt; 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden.</p> <p>Insgesamt wird daher für die Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt abgeleitet.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapieempfehlungen (4). Auf Basis des beträchtlichen Zusatznutzens von Upadacitinib in der Remission und der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der umfassenden Wirksamkeit in einer Vielzahl weiterer Symptome ist für Upadacitinib ein <b>Hinweis</b> für einen <b>beträchtlichen Zusatznutzen</b> in <b>Population A</b> abzuleiten.</p>	
26, 23-32	<p><b>Akzeptanz von multipler Imputation als Sensitivitätsanalyse</b></p> <p>Im Dossier wurden bei den dargestellten Analysen zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität fehlende Werte bei allen binären Endpunkten mittels einer Non-Responder-Imputation (NRI) und bei allen stetigen Endpunkten mittels eines mixed model for repeated measures (MMRM) adressiert. Um die Robustheit der Ergebnisse im Falle eines nicht geringfügigen Anteils fehlender Daten in einzelnen Endpunkten zu überprüfen, wurden für statistisch signifikante Ergebnisse der im Dossier dargestellten Analysen zusätzliche Sensitivitätsanalysen mit multipler Imputation als Methode zum Umgang mit fehlenden Daten durchgeführt. Dabei war die multiple Imputation im statistischen Analyseplan (SAP) als Sensitivitätsanalyse präspezifiziert.</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG erwähnt die multiple Imputation in seiner Dossierbewertung nicht und zieht stattdessen drei eigene Imputationsmethoden heran.</p> <p><u>Anmerkung:</u> Aus Sicht von AbbVie ist die Nutzung der multiplen Imputation als Methode zum Umgang mit fehlenden Daten und damit als Sensitivitätsanalyse zur Überprüfung der Robustheit der Hauptanalyse adäquat. Diese Methode wurde datenunabhängig bereits im SAP der Studie SELECT-PsA 1 definiert und beruht auf einer Analyse patientenindividueller Daten. Sie ist zudem etabliert und wurde bereits in anderen Verfahren vom IQWiG und dem G-BA beispielsweise als Sensitivitätsanalyse akzeptiert und insbesondere in einem Verfahren in der PsA als Hauptanalyse zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (5-7).</p> <p>Für die im Dossier dargestellten Analysen zu den Endpunkten MDA, DAPSA, PASDAS, SAPS, BASDAI, HAQ-DI, Morgensteifigkeit und SF-36 zeigten sich konsistente Ergebnisse zwischen den Hauptanalysen, die zur Zusatznutzenableitung herangezogen wurden, und den Sensitivitätsanalysen mittels multipler Imputation. Somit sind die</p>	<p>Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis einer randomisierten und direktvergleichenden Studie. Zum herangezogenen Datenschnitt waren alle Erwachsenen mindestens 56 Wochen behandelt worden. Das endpunktübergreifende Verzerrungspotential wird für die Studie als niedrig eingestuft.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ergebnisse u.a. für den Endpunkt MDA aussagekräftig, um einen Hinweis abzuleiten.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Die multiple Imputation ist als Imputationsmethode bei fehlenden Werten geeignet und für die Bewertung als Sensitivitätsanalyse heranzuziehen. Für die im Dossier dargestellten Analysen zu den Endpunkten MDA, DAPSA, PASDAS, SAPS, BASDAI, HAQ-DI, Morgensteifigkeit und SF-36 zeigten sich robuste Ergebnisse zum Vorteil von Upadacitinib, so dass für diese Endpunkte ein <b>Hinweis</b> auf einen Zusatznutzen vorliegt.</p>	<p>Das Verzerrungspotential vieler Ergebnisse auf Endpunktebene, insbesondere bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet wurde, ist jedoch wegen eines hohen Anteils an Patientinnen und Patienten, die aufgrund fehlender Werte als Non-Responder gewertet wurden (in beiden Therapiearmen jeweils &gt; 10 %), als hoch anzusehen. Für den HAQ-DI gilt dies zusätzlich auch wegen des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten (&gt; 10 %), die nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden.</p> <p>Insgesamt wird daher für die Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt abgeleitet.</p>
23, 1-21	<p><b>Akzeptanz von Responderanalysen der Endpunkte körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI), Fatigue (FACIT-F) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)</b></p> <p>Im Dossier wurden Responderanalysen für die patientenrelevanten und patientenberichteten Endpunkte HAQ-DI, FACIT-F und SF-36</p>	<p><i>Fatigue (FACIT-Fatigue)</i></p> <p>Gemäß dem aktuellen methodischen Vorgehen des IQWiG (Methodenpapier 6.0 veröffentlicht am 05.11.2020) 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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dargestellt. Dabei wurden die folgenden etablierten und anerkannten minimal important differences (MID) genutzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HAQ-DI mit einer patientenindividuellen Verbesserung um <math>\geq 0,35</math></li> <li>• FACIT-F mit einer Verbesserung um <math>\geq 4</math> und</li> <li>• SF-36 mit einer Verbesserung um <math>\geq 5</math> Punkte.</li> </ul> <p>Das IQWiG zieht diese Responderanalysen für die patientenberichteten Endpunkte HAQ-DI, FACIT-F und SF-36 nicht heran, da die angelegten Responsekriterien nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet seien und verweist auf die Allgemeinen Methoden des Instituts (8). Demnach soll eine Responseschwelle mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments ausmachen, um eine spürbare Veränderung für die Patientinnen und Patienten hinreichend sicher abzubilden.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die im Dossier herangezogenen Responsekriterien in Form einer MID sind klinisch etabliert und wurden bereits in früheren Bewertungen vom G-BA anerkannt (5, 9-14). Eine generelle Ablehnung von bisher verwendeten und akzeptierten</p>	<p>Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden.</p> <p>Der G-BA hat in der vorliegenden Indikation bereits eine Responseschwelle von <math>\geq 4</math> Punkten als klinisch relevante Veränderung für den FACIT-Fatigue 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 <math>\geq 4</math> Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die methodische Diskussion zum weiteren Vorgehen im G-BA ist noch nicht abgeschlossen.</p> <p>Für den Endpunkt Fatigue erhoben mit dem FACIT-Fatigue zeigt sich weder für den Anteil der Erwachsenen mit einer Verbesserung um <math>\geq 7,8</math> Punkte (dies entspricht 15 % der Skalenspannweite) noch für den Anteil der Erwachsenen mit einer Verbesserung um <math>\geq 4</math> Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)</i></p> <p>Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus hat der G-BA in der vorliegenden Indikation beim HAQ-DI eine Responseschwelle von <math>\geq 0,35</math> Punkten als klinisch relevante Veränderung anerkannt. Analog zum Vorgehen beim FACIT-Fatigue wird daher vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion auch diese</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Responseschwellen bei validierten und etablierten Fragebögen / Skalen aufgrund einer Neuregelung ist nicht gerechtfertigt. Zudem ist dadurch auch eine Vergleichbarkeit zwischen älteren und neueren Nutzenbewertungsverfahren und somit eine Konsistenz zwischen den Verfahren in ihrer Bewertung nicht mehr gewährleistet.</p> <p>Der beim HAQ-DI betrachtete Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um <math>\geq 0,35</math> Punkte wurde bereits in mehreren früheren Verfahren in der PsA akzeptiert und zur Nutzenbewertung herangezogen (5, 9, 10). Für den FACIT-F wurde der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um <math>\geq 4</math> Punkte ebenfalls als eine klinisch relevante Schwelle in der Indikation RA in früheren Verfahren herangezogen (11-14). Auch für den SF-36 wurde der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um <math>\geq 5</math> Punkte bereits in einem früheren Verfahren in der Indikation PsA vom G-BA akzeptiert (5). Zusätzlich wurde mit dem Nutzendossier für Upadacitinib eine Validierung der MID von 5 in Patienten mit aktiver PsA eingereicht.</p> <p>Aus Sicht von AbbVie besteht ein großer Diskussionsbedarf hinsichtlich der Anwendung der vom IQWiG vorgeschlagenen</p>	<p>Responderanalyse neben der Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite in der vorliegenden Bewertung herangezogen.</p> <p>Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus erhoben mit dem HAQ-DI zeigt sich sowohl für den Anteil der Erwachsenen mit einer Verbesserung um <math>\geq 0,45</math> Punkte (dies entspricht 15 % der Skalenspannweite) als auch für den Anteil der Erwachsenen mit einer Verbesserung um <math>\geq 0,35</math> Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib gegenüber Adalimumab.</p> <p><i>Short Form-36 Health Survey (SF-36)</i></p> <p>Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über den SF-36 werden der körperliche Summenscore (PCS) und der psychische Summenscore (MCS) getrennt betrachtet.</p> <p>Vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion werden sowohl die Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite als auch die Responderanalysen mit einer Verbesserung von <math>\geq 5</math> Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>generischen Responseschwelle von 15 %, da hierdurch indikationsspezifische Gegebenheiten und Skalencharakteristika nicht berücksichtigt werden und es zum Teil zu einer deutlichen Erhöhung der Schwellenwerte kommen kann. Es ist nicht hinreichend klar, wie diese vorgeschlagene 15 % Responseschwelle mit den validierten und etablierten Responseschwellen in Form der MID im Einklang steht. Zudem gibt es weder eine wissenschaftlich nachvollziehbare Rationale zur Herleitung der Responseschwelle von 15 % noch gibt es eine wissenschaftliche Grundlage für einen Vorteil gegenüber einer klinisch etablierten und validierten MID, die insbesondere durch ihre Definition als minimal important difference einen für den individuellen Patienten bedeutsamen Unterschied beschreibt und daher per se relevant ist.</p> <p>Nichtsdestotrotz reicht AbbVie vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion die Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 15 % für die Endpunkte HAQ-DI, FACIT-F und SF-36 für die Studie SELECT-PsA 1 zu Woche 56 mit dieser Stellungnahme ein, um auf diese Weise einen Beitrag zur aktuellen methodischen Diskussion leisten zu können (15). So zeigt sich für den HAQ-DI unter Verwendung der 15 % Responseschwelle von 0,45 Punkten ein statistisch signifikanter Vorteil von Upadacitinib</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer reicht für die Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite Daten zu einer Responseschwelle von 9,4 Punkten für den PCS und 9,6 Punkten für den MCS ein. Für den körperlichen und den psychischen Summscore des SF-36 zeigt sich jeweils sowohl auf Basis der Responderanalysen zur Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite als auch für den Anteil der Erwachsenen mit einer Verbesserung um <math>\geq 5</math> Punkte ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib gegenüber Adalimumab.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gegenüber Adalimumab (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,28 [1,09; 1,51]; p = 0,0031), der somit konsistent ist zu der im Dossier genutzten Responderanalyse zur MID von 0,35. Der FACIT-F zeigt ebenfalls analog zur Analyse mit der MID von 4 Punkten auch bei der Responderanalyse unter Verwendung der 15 % Schwelle von 7,8 Punkten einen numerischen Vorteil für Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,16 [0,97; 1,38]; p = 0,0954). Und ebenfalls konsistent zur Analyse mit der MID von 5 zeigt auch der SF-36 in der Responderanalyse unter Nutzung der 15 % Responseschwelle von 9,4 Punkten (PCS) bzw. 9,6 Punkten (MCS) unter der Behandlung mit Upadacitinib einen statistisch signifikanten Vorteil für den PCS (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,32 [1,12; 1,57]; p = 0,0010) und den MCS (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,63 [1,22; 2,18]; p = 0,0009) (15).</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>AbbVie sieht das methodische Vorgehen i.S. des Heranziehens der bisher validierten und akzeptierten MID in den Endpunktkategorien körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI, Verbesserung von <math>\geq 0,35</math>), Fatigue (FACIT-F, Verbesserung um <math>\geq 4</math> Punkte) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36 PCS/MCS,</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verbesserung von <math>\geq 5</math> Punkten) als gerechtfertigt an und leitet von diesen entsprechend der im Dossier berechneten Schätzer folgenden Zusatznutzen ab:</p> <p>Für den Endpunkt HAQ-DI wird ein <b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</b> auf Basis der MID von 0,35 abgeleitet, welcher unter Anwendung der 15 % Responseschwelle bestätigt wird.</p> <p>Für den Endpunkt <b>SF-36 (PCS/MCS)</b> wird ein <b>Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b> auf Basis der MID von 5 abgeleitet, der ebenfalls unter Anwendung der 15 % Responseschwelle unterstützt wird.</p>	
22, 4f	<p><b>Analysen auf Grundlage einer eingeschränkten Studienpopulation für die Endpunkte Leeds Enthesitis Index (LEI), Leeds Daktylitis Index (LDI), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) und Psoriasis Area and Severity Index (PASI)</b></p> <p>In den im Dossier dargestellten Analysen wurden gemäß präspezifizierter Operationalisierung nur Patienten eingeschlossen, die zu Studienbeginn eine entsprechende Symptomatik hatten. So wurden für den Endpunkt vollständiges Abklingen der Enthesitis bzw. Daktylitis gemessen mittels LEI bzw. LDI nur Patienten eingeschlossen, die eine Enthesitis bzw. Daktylitis zu Studienbeginn</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aufwiesen. Analog wurden beim Endpunkt zur axialen Beteiligung gemessen mittels BASDAI im Dossier nur Patienten mit psoriatischer Spondylitis zu Studienbeginn und beim Endpunkt zur Hautsymptomatik gemessen mittels PASI nur Patienten mit einer Hautbeteiligung zu Studienbeginn in die Auswertung eingeschlossen.</p> <p>Das IQWiG erachtet die Analysen für die Endpunkte LEI, LDI, BASDAI und PASI auf Grundlage einer eingeschränkten Studienpopulation als nicht sachgerecht und die Auswertungen zu diesen Endpunkten als nicht verwertbar.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Bei der vorliegenden Indikation PsA handelt es sich um eine heterogene und facettenreiche Erkrankung, welcher ein multifaktorielles Krankheitsgeschehen zu Grunde liegt (16). Betroffene Patienten weisen ein individuelles Krankheitsbild mit verschiedenen klinischen Manifestationen bzw. einer unterschiedlich ausgeprägten Krankheitssymptomatik auf. Während bei manchen Patienten neben der Gelenksymptomatik/peripheren Arthritis beispielsweise druckempfindliche Entesen als</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>charakteristisches Merkmal im Vordergrund stehen, kann bei anderen Patienten die axiale Gelenkbeteiligung oder die Daktylitis die Symptomatik dominieren. Im Gegensatz zur Bewertung des IQWiG ist AbbVie der Auffassung, dass Daten auf Basis einer Einschränkung der Population auf Patienten, die von einer bestimmten PsA-spezifischen Symptomatik betroffen sind, verwertbar sind. Die Symptomatik muss zu Studienbeginn vorliegen, um so den therapeutischen Effekt eines Wirkstoffs auf eine spezifische Krankheitsdomäne, wie beispielsweise das vollständige Abklingen der Enthesitis, adäquat abbilden zu können.</p> <p>Nichtsdestotrotz reicht AbbVie mit der Stellungnahme weitere Auswertungen für die Endpunkte LEI, LDI, BASDAI50 und PASI auf Basis der Gesamtpopulation und für Patienten ohne entsprechende Symptomatik zu Studienbeginn ein (15).</p> <p><u>Ergebnisse für den Endpunkt LEI</u></p> <p>Tabelle 1 ist zu entnehmen, dass der Anteil an Patienten, die zu Studienbeginn keine Enthesitis (einen LEI = 0) hatten und unter der Behandlung mit Upadacitinib oder Adalimumab eine Enthesitis mit LEI &gt; 0 zum Analysezeitpunkt nach 56 Wochen entwickelten, ähnlich</p>	<p><i>Enthesitis (LEI und SPARCC)</i></p> <p>Für den Endpunkt Enthesitis liegen Ergebnisse aus zwei Operationalisierungen vor (LEI und SPARCC). Der LEI wurde für die Indikation Psoriasis-Arthritis entwickelt und der SPARCC für die Indikation Spondyloarthritis. Die Beurteilung des Endpunktes Enthesitis erfolgt daher primär auf Basis des LEI.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>ist (etwa 7 % im Upadacitinib-Arm und etwa 6 % im Adalimumab-Arm). Damit wird der im Dossier dargestellte Vorteil von Upadacitinib für den Endpunkt vollständiges Abklingen der Enthesitis für die Patientenpopulation, die bereits zu Baseline eine Enthesitis aufwies, nicht in Frage gestellt. Die ergänzend dargestellte Analyse zum vollständigen Abklingen der Enthesitis ausgeweitet auf alle Patienten der Dossierpopulation zeigte konsistente Ergebnisse zur bereits im Dossier dargestellten Analyse zum vollständigen Abklingen der Enthesitis eingeschränkt auf Patienten mit Enthesitis zu Studienbeginn. Damit wird der statistisch signifikante Vorteil bzw. geringe Zusatznutzen von Upadacitinib im Endpunkt LEI bestätigt (Tabelle 1).</p> <p>6. <b><i>Tabelle 1: Ergebnisse für Entwickeln bzw. Abklingen der Enthesitis nach LEI aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel</i></b></p> <table border="1" data-bbox="286 1129 1171 1356"> <thead> <tr> <th data-bbox="286 1129 521 1204"></th> <th data-bbox="521 1129 739 1204">Upadacitinib</th> <th data-bbox="739 1129 956 1204">Adalimumab</th> <th data-bbox="956 1129 1171 1204">Upadacitinib vs. Adalimumab</th> </tr> <tr> <th data-bbox="286 1204 521 1305">Endpunkt</th> <th data-bbox="521 1204 739 1305">Patienten mit Ereignis n/N (%)</th> <th data-bbox="739 1204 956 1305">Patienten mit Ereignis n/N (%)</th> <th data-bbox="956 1204 1171 1305">RR [95%-KI] p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" data-bbox="286 1305 1171 1356">Woche 56</td> </tr> </tbody> </table>		Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab	Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert	Woche 56				<p>Für Enthesitis erhoben über den LEI zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib gegenüber Adalimumab. Für Enthesitis erhoben über den SPARCC zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>
	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab											
Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert											
Woche 56														

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)								
	<table border="1" data-bbox="293 528 1167 810"> <tr> <td data-bbox="293 528 521 628">Anteil der Patienten, die eine Enthesitis entwickeln (LEI &gt; 0<sup>a</sup>)</td> <td data-bbox="521 528 736 628">9/134 (6,7)</td> <td data-bbox="736 528 954 628">8/137 (5,8)</td> <td data-bbox="954 528 1167 628">1,15 [0,46; 2,90] p = 0,7635</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 628 521 810">Anteil der Patienten, bei denen eine Enthesitis vollständig abgeklungen ist (LEI = 0<sup>b</sup>)</td> <td data-bbox="521 628 736 810">255/355 (71,8)</td> <td data-bbox="736 628 954 810">227/352 (64,5)</td> <td data-bbox="954 628 1167 810">1,11 [1,01; 1,23] p = 0,0374</td> </tr> </table> <p data-bbox="293 810 1167 1225">                     A. a: Anteil der Patienten, die eine Enthesitis entwickelten, d. h. die zum Analysezeitpunkt zu Woche 56 einen LEI &gt; 0 hatten. Die Population wurde eingeschränkt auf Patienten des Full Analysis Set mit einen LEI = 0 zu Baseline. Ein RR &lt; 1 stellt einen Vorteil von Upadacitinib dar.                      B. b: Anteil der Patienten, bei denen eine Enthesitis vollständig abgeklungen ist, d.h. die zum Analysezeitpunkt zu Woche 56 einen LEI = 0 hatten. Die Analysepopulation entspricht der gesamten Dossierpopulation des Full Analysis Set. Ein RR &gt; 1 stellt einen Vorteil von Upadacitinib dar.                      C. Imputationsmethode: NRI. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs im Anhang.                      D. KI: Konfidenzintervall; LEI: Leeds enthesitis index; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Response; NRI: Non-Responder-Imputation RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko                      E. Quelle: (15)                 </p> <p data-bbox="293 1305 712 1337"><u>Ergebnisse für den Endpunkt LDI</u></p>	Anteil der Patienten, die eine Enthesitis entwickeln (LEI > 0 <sup>a</sup> )	9/134 (6,7)	8/137 (5,8)	1,15 [0,46; 2,90] p = 0,7635	Anteil der Patienten, bei denen eine Enthesitis vollständig abgeklungen ist (LEI = 0 <sup>b</sup> )	255/355 (71,8)	227/352 (64,5)	1,11 [1,01; 1,23] p = 0,0374	<p data-bbox="1198 1321 1391 1353"><i>Daktylitis (LDI)</i></p>
Anteil der Patienten, die eine Enthesitis entwickeln (LEI > 0 <sup>a</sup> )	9/134 (6,7)	8/137 (5,8)	1,15 [0,46; 2,90] p = 0,7635							
Anteil der Patienten, bei denen eine Enthesitis vollständig abgeklungen ist (LEI = 0 <sup>b</sup> )	255/355 (71,8)	227/352 (64,5)	1,11 [1,01; 1,23] p = 0,0374							

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ergänzende Auswertungen zu den Dossieranalysen für den Endpunkt LDI zeigen, dass kaum Patienten, die zu Studienbeginn einen LDI = 0 hatten, eine Daktylitis zum Analysezeitpunkt 56 Wochen nach Studienbeginn entwickelten (0,4 % im Upadacitinib-Arm und bei 1,2 % im Adalimumab-Arm) (15). Die ergänzende Analyse zum vollständigen Abklingen der Daktylitis ausgeweitet auf alle Patienten der Dossierpopulation zeigte konsistente Ergebnisse zur entsprechenden im Dossier dargestellten Analyse eingeschränkt auf Patienten mit Daktylitis zu Studienbeginn (15).</p> <p><u>Ergebnisse für den Endpunkt BASDAI</u></p> <p>Der BASDAI ist ein Maß für die Krankheitsaktivität bei Patienten mit Spondylitis. Dementsprechend gibt es keine medizinische Rationale für eine Responderanalyse, bei der ausschließlich Patienten ohne eine psoriatische Spondylitis zu Baseline oder die Gesamtpopulation mit einer 50 %igen Verbesserung im BASDAI (BASDAI50) betrachtet werden. In der Studie wurde die Entwicklung einer psoriatischen Spondylitis im Studienverlauf nicht erfasst. Daher wurde für die Stellungnahme eine ergänzende Auswertung bei Patienten ohne psoriatischer Spondylitis zu Baseline die Veränderung im BASDAI von</p>	<p>Für den Endpunkt Daktylitis erhoben mit dem LDI zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Axiale Beteiligung (BASDAI)</i></p> <p>Für die axiale Beteiligung erhoben über den BASDAI zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib. Die Relevanz dieses Ergebnisses wurde mittels Hedges' g überprüft. Das 95 %-Konfidenzintervall schließt die Irrelevanzschwelle von <math>-0,20</math> ein. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																			
	<p>Baseline zu Woche 56 betrachtet (15). Tabelle 2 ist zu entnehmen, dass Patienten ohne psoriatische Spondylitis zu Baseline unter der Behandlung mit Upadacitinib eine stärkere Verbesserung im BASDAI erfahren als mit Adalimumab. Damit wird der im Dossier dargestellte statistisch signifikante Vorteil bzw. der geringe Zusatznutzen von Upadacitinib für den Endpunkt Verbesserung des BASDAI um <math>\geq 50\%</math> für die Patientenpopulation, die bereits zu Baseline eine psoriatische Spondylitis aufwies, nicht in Frage gestellt.</p> <p>6. <b>Tabelle 2: Ergebnisse für BASDAI aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel</b></p> <table border="1" data-bbox="288 976 1173 1345"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th colspan="4">Upadacitinib</th> <th colspan="4">Adalimumab</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>Base-line MW (SD)</th> <th>Visite MW (SD)</th> <th>Change from BL (SD)</th> <th>N</th> <th>Base-line MW (SD)</th> <th>Visite MW (SD)</th> <th>Change from BL (SD)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="9"><b>Woche 56</b></td> </tr> <tr> <td>BASDAI</td> <td>242</td> <td>5,54 (2,25)</td> <td>2,26 (2,01)</td> <td>-3,18 (2,48)</td> <td>250</td> <td>5,22 (2,19)</td> <td>2,69 (2,22)</td> <td>-2,43 (2,54)</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Upadacitinib				Adalimumab				N	Base-line MW (SD)	Visite MW (SD)	Change from BL (SD)	N	Base-line MW (SD)	Visite MW (SD)	Change from BL (SD)	<b>Woche 56</b>									BASDAI	242	5,54 (2,25)	2,26 (2,01)	-3,18 (2,48)	250	5,22 (2,19)	2,69 (2,22)	-2,43 (2,54)	
Endpunkt	Upadacitinib				Adalimumab																																
	N	Base-line MW (SD)	Visite MW (SD)	Change from BL (SD)	N	Base-line MW (SD)	Visite MW (SD)	Change from BL (SD)																													
<b>Woche 56</b>																																					
BASDAI	242	5,54 (2,25)	2,26 (2,01)	-3,18 (2,48)	250	5,22 (2,19)	2,69 (2,22)	-2,43 (2,54)																													

- F. Population: Full Analysis Set eingeschränkt auf Patienten ohne psoriatische Spondylitis zu Baseline.
- G. Imputationsmethode: As Observed; Patienten ohne Daten zu den entsprechenden Visiten gehen nicht in die Berechnungen ein.
- H. Eine Veränderung zu Baseline kleiner Null stellt eine Verbesserung dar. BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung;
- I. Quelle: (15)

Trotz fehlender medizinischer Rationale, wurde in der Gesamtpopulation die Verbesserung im BASDAI um  $\geq 50\%$  zu Woche 56 ergänzend betrachtet (15). Tabelle 3 ist zu entnehmen, dass ein größerer Anteil der Patienten unter der Behandlung mit Upadacitinib ein BASDAI50 Ansprechen erfahren. Auch wenn der BASDAI ein Maß für die Krankheitsaktivität bei Patienten mit psoriatischer Spondylitis darstellt, so zeigt Tabelle 3, dass der große Teil der gesamten Patientenpopulation unabhängig von der axialen Beteiligung zu Baseline von Upadacitinib profitiert.

6. **Tabelle 3: Ergebnisse für BASDAI aus RCT SELECT-PsA 1 mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Endpunkt	Upadacitinib	Adalimumab	Upadacitinib vs. Adalimumab
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	RR [95%-KI] p-Wert
<b>Woche 56</b>			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des BASDAI um $\geq 50\%$	213/355 (60,0)	167/352 (47,4)	1,26 [1,10; 1,45] p = 0,0009

- J. Population: Die Analysepopulation entspricht der gesamten Dossierpopulation des Full Analysis Set.
- K. Imputationsmethode: NRI. Die Anzahl imputierter Werte findet sich in den Analyseoutputs im Anhang.
- L. Ein RR größer Eins stellt einen Vorteil von Upadacitinib dar. BASDAI: Bath ankylosing spondylitis disease activity index; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Response; NRI: Non-Responder-Imputation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko
- M. Quelle: (15)

### Ergebnisse für den Endpunkt PASI75/90/100

Für den Endpunkt PASI75/90/100 wurde ergänzend zu den Dossieranalysen der Anteil der Patienten mit BSA < 3 % zu Baseline, die an Woche 56 ein BSA ≥ 3 % entwickeln, überprüft. Da dies lediglich auf drei Patienten im Upadacitinib-Arm und einen Patienten im Adalimumab-Arm zutrifft, wurde auf die Auswertung mittels einer entsprechende Responderanalyse verzichtet (15).

Darüber hinaus zeigte das PASI75/90/100-Ansprechen ausgeweitet auf alle Patienten der Dossierpopulation konsistente Ergebnisse zu den Dossieranalysen, die auf Patienten mit Hautbeteiligung (BSA ≥ 3 %) zu Studienbeginn beschränkt wurde (15).

### Fazit:

Upadacitinib zeigt durch eine multifaktorielle Krankheitskontrolle ein breites Wirkspektrum in der PsA. Basierend auf den im Dossier und in der Stellungnahme dargestellten Analysen zeigt sich, dass ein statistisch signifikanter Vorteil von Upadacitinib bei den Endpunkten Abklingen der Enthesitis (LEI) und der Verbesserung der Krankheitsaktivität bei Patienten mit Spondylitis (BASDAI) besteht.

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

Für den Endpunkt Hautsymptomatik erhoben mit dem PASI zeigt sich weder in der Remission der Hautsymptomatik (PASI 100) noch im PASI 90- und PASI 75-Response ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dabei zeigten 73 % der Dossierpopulation des Upadacitinib-Arms und 70 % der Dossierpopulation des Adalimumab-Arms entweder eine Enthesitis und/oder eine axiale Beteiligung zu Studienbeginn, so dass ein großer Anteil der PsA-Patienten in die Analysen eingeschlossen werden konnte. Damit kann ein Großteil der PsA-Patienten von einer Behandlung mit Upadacitinib profitieren, so dass von beiden Endpunkten ein <b>Hinweis</b> auf einen <b>geringen Zusatznutzen</b> in bDMARD-naiven Patienten abgeleitet wird.</p>	
	<p><b>Berücksichtigung der Endpunkte DAPSA und PASDAS</b></p> <p>Im Dossier wurden Responderanalysen für die Endpunkte DAPSA und PASDAS dargestellt. Dabei wurden etablierte und anerkannte Schwellenwerte genutzt: DAPSA <math>\leq 3,3</math> (Remission) und PASDAS <math>&lt; 3,2</math> (low disease activity, LDA).</p> <p>Das IQWiG erwähnt diese Responderanalysen in seiner Dossierbewertung nicht und zieht sie nicht zur Ableitung des Zusatznutzens für Upadacitinib heran.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p>	<p><i>Minimale Krankheitsaktivität (MDA und DAPSA)</i></p> <p>Für den Endpunkt minimale Krankheitsaktivität liegen Ergebnisse aus zwei Operationalisierungen (Minimal Disease Activity [MDA] und DAPSA) vor. Die Berechnung der minimalen Krankheitsaktivität auf Basis des DAPSA beinhaltet im Gegensatz zum MDA die Erhebung eines Entzündungsparameters (C-reaktives Protein). Die Beurteilung des Endpunktes minimale Krankheitsaktivität erfolgt daher primär auf Basis des MDA.</p> <p>Für die minimale Krankheitsaktivität erhoben über den MDA zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib gegenüber Adalimumab. Dieser Effekt wird bezüglich der statistischen Signifikanz nur in einer der drei durchgeführten Sensitivitätsanalysen unter Verwendung alternativer Ersetzungsstrategien bestätigt (NRI mit Varianzkorrektur).</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus Sicht von AbbVie handelt es sich bei dem DAPSA und PASDAS um valide und patientenrelevante Messinstrumente zur Erfassung der Krankheitsaktivität bei PsA-Patienten.</p> <p>Im Treat-to-target-Konzept wird neben dem MDA auch explizit der DAPSA für die Kontrolle der Krankheitsaktivität empfohlen (17). Die Autoren empfehlen den DAPSA zur Festlegung des Therapieziels Remission oder alternativ der niedrigen Krankheitsaktivität. Für die Bewertung, ob ein Patient das Therapieziel erreicht hat, stellt der DAPSA neben dem MDA das bevorzugte klinische Messinstrument dar (17). Der DAPSA berücksichtigt 68 druckschmerzhafte und 66 geschwollene Gelenke, sowie die Patientenselbstbeurteilung, Schmerz und den C-reaktives Protein (CRP)-Wert und spiegelt somit eine direkt vom Patienten wahrnehmbare Linderung der Symptomatik und Verringerung der Krankheitsaktivität wider. Auch der PASDAS erfasst verschiedene PsA-spezifische, teilweise patientenberichtete Krankheitsdomänen, die eine direkt wahrnehmbare Linderung von Symptomen, eine Verringerung der Krankheitsaktivität und Verbesserung der Lebensqualität widerspiegeln.</p> <p>Nach Auffassung von AbbVie eignen sich daher die Messinstrumente DAPSA und PASDAS zur Erfassung der Krankheitsaktivität.</p>	<p>Für die minimale Krankheitsaktivität erhoben über den DAPSA (<math>\leq 15</math>) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Remission (DAPSA <math>\leq 3,3</math>)</i> Für den Endpunkt Remission erhoben mit dem DAPSA <math>\leq 3,3</math> zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Upadacitinib gegenüber Adalimumab.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Fazit:</u></p> <p>Für die im Dossier dargestellten Analysen zu den Endpunkten DAPSA <math>\leq 3,3</math> und PASDAS <math>&lt; 3,2</math> zeigten sich robuste Ergebnisse zum Vorteil von Upadacitinib, so dass für den DAPSA ein <b>Hinweis</b> auf einen <b>beträchtlichen</b> und für den PASDAS ein <b>Hinweis</b> auf einen <b>geringen Zusatznutzen</b> vorliegt.</p>	
23, 22f	<p><b>Berücksichtigung des Endpunkts SAPS</b></p> <p>Im Dossier wurde der Endpunkt SAPS zur Beurteilung der Psoriasis dargestellt. In der vorgelegten Studie SELECT-PsA 1 wurde eine Vorläuferversion des SAPS mit 11 Items eingesetzt, wobei eine Recallzeit von 24 Stunden zugrunde gelegt wurde, in der die schlimmsten Symptome abgefragt wurden. Wie dem SAP zu entnehmen ist, besteht der Auswertungsalgorithmus aus einem Summenscore. Die Einzelkomponenten des SAPS werden jeweils auf einer Skala von 0 bis 10 vom Patienten selbst eingeschätzt und beziehen sich auf die letzten 24 Stunden. Der Gesamtscore ergibt sich aus der Summe der Werte und hat eine Spannweite von 0 bis 110, wobei höhere Werte für eine schwerere Hautsymptomatik stehen.</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG zieht die im Dossier dargestellten Auswertungen des SAPS nicht heran mit der Begründung, dass kein Auswertungsalgorithmus beschrieben wurde und die Vorversion des SAPS nicht validiert sei.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Aus Sicht von AbbVie geht aus den eingereichten Dokumenten die Recallzeit, die Abfrage der schlimmsten Symptome sowie der Auswertungsalgorithmus hervor. Ergänzend zu den Unterlagen, die mit dem Nutzendossier eingereicht wurden, stellt AbbVie mit der Stellungnahme ein weiteres Dokument zum SAPS zur Verfügung, das im Rahmen der Zulassungsverfahren bei der Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) und der US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel (Food and Drug Administration, FDA) verwendet wurde (18). Das Dokument enthält weitere Details zur Entwicklung des SAPS Fragebogens sowie eine Validierung des Fragebogens, der in der Studie SELECT-PsA 1 und SELECT- PsA 2 verwendet wurde.</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Fazit:</u></p> <p>Bei dem SAPS handelt es sich um einen validierten Endpunkt zur Beurteilung der Psoriasis, der für die Nutzenbewertung herangezogen werden sollte. Für die im Dossier dargestellten Analysen zum Endpunkt SAPS zeigten sich robuste Ergebnisse zum Vorteil von Upadacitinib, so dass aus Sicht von AbbVie für den SAPS ein <b>Hinweis</b> auf einen <b>nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen</b> vorliegt.</p>	
45, 26-27	<p><b>Beachtung des Herstellerrabattes in den Therapiekosten</b></p> <p>Das IQWiG verweist darauf, dass sich für Methotrexat, Etanercept und Infliximab bei Berechnung abzugsfähiger Rabatte auf Grundlage des Festbetrags niedrigere Kosten ergeben als vom pU angegeben.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Für Arzneimittel, für die ein Festbetrag auf Grund des § 35 festgesetzt ist, gelten nach § 130a Abs. 3 SGB V die Herstellerrabatte nach § 130a Abs. 1, 1a, 2 und 3a SGB V nicht. Die Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V können durch eine entsprechende Senkung des Listenpreises vermindert werden oder gelten nicht, sofern der</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer mindestens 30 % niedriger ist als der gültige Festbetrag. Des Weiteren gelten die Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V im Falle biotechnologischer Arzneimittel nur für sogenannte Bioidenticals.</p> <p><u>Fazit:</u> Es liegt aus Sicht von AbbVie keine Überschätzung der Arzneimittelkosten für Methotrexat, Infliximab und Etanercept vor.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. McInnes IB, Anderson JK, et al. Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1227-39.
2. Mease PJ, Lertratanakul A, et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. *Ann Rheum Dis*. 2020;80(3):312-20.
3. Mease PJ, Lertratanakul A, et al. Upadacitinib in Patients with Psoriatic Arthritis and Inadequate Response to Biologics: 56-Week Data from the Randomized Controlled Phase 3 SELECT-PsA 2 Study. *Rheumatol Ther*. 2021.
4. Gossec L, Baraliakos X, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):700-12.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse (Psoriasis-Arthritis)) 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7322/2021-02-18\\_AM-RL-XII\\_Secukinumab\\_D-576\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7322/2021-02-18_AM-RL-XII_Secukinumab_D-576_TrG.pdf). [Zugriffsdatum: 10.05.2021].
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1006 Secukinumab (Psoriasis-Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse). Stand: 27.11.2020.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 811 Risankizumab (Plaque-Psoriasis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 29.08.2019.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.0. Stand: 05.11.2020.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis) 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3681/2019-02-21\\_AM-RL-XII\\_Tofacitinib\\_D-373\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3681/2019-02-21_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-373_BAnz.pdf). [Zugriffsdatum: 10.05.2021].
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis) 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3451/2018-08-16\\_AM-RL-XII\\_Ixekizumab\\_nAWG\\_D-343\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3451/2018-08-16_AM-RL-XII_Ixekizumab_nAWG_D-343_BAnz.pdf). [Zugriffsdatum: 10.05.2021].
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Upadacitinib (Rheumatoide Arthritis) 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6731/2020-07-16\\_AM-RL-XII\\_Upadacitinib\\_D-509\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6731/2020-07-16_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-509_TrG.pdf). [Zugriffsdatum: 10.05.2021].

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Filgotinib (Rheumatoide Arthritis) 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7451/2021-04-15\\_AM-RL-XII\\_Filgotinib\\_D-590\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7451/2021-04-15_AM-RL-XII_Filgotinib_D-590_TrG.pdf). [Zugriffsdatum: 10.05.2021].
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sarilumab 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4803/2018-02-15\\_AM-RL-XII\\_Sarilumab\\_D-299\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4803/2018-02-15_AM-RL-XII_Sarilumab_D-299_TrG.pdf). [Zugriffsdatum: 10.05.2021].
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tofacitinib (Neubewertung nach Fristablauf) 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5381/2018-11-01\\_AM-RL-XII\\_Tofacitinib-erneute-NB\\_D-357\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5381/2018-11-01_AM-RL-XII_Tofacitinib-erneute-NB_D-357_TrG.pdf). [Zugriffsdatum: 10.05.2021].
15. AbbVie Inc. Zusätzliche Analysen SELECT-PsA 1. Data on file. Stand: 12.05.2021.
16. Ritchlin CT, Colbert RA, et al. Psoriatic Arthritis. N Engl J Med. 2017;376(10):957-70.
17. Smolen JS, Schöls M, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. Ann Rheum Dis. 2018;77(1):3-17.
18. AbbVie Inc. Upadacitinib for Psoriatic Arthritis Clinical Outcome Assessment Evidence Dossier: Self-Assessment of Psoriasis Symptoms (SAPS). Data on file. Stand: 2020.

## 5.2 Stellungnahme Novartis Pharma GmbH

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

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

Am 03.05.2021 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 1098) zur Dossierbewertung von Upadacitinib (Psoriasis-Arthritis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

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

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

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Jahrestherapiekosten von Methotrexat, Etanercept und Infliximab</b></p> <p>Nach Angaben des IQWiG legt der pharmazeutische Unternehmer zwar korrekterweise den Festbetrag bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten für Methotrexat, Etanercept und Infliximab zugrunde, jedoch berücksichtigt er dabei nicht den Herstellerrabatt für diese Wirkstoffe.</p> <p>Für die Wirkstoffe Methotrexat und Infliximab besteht jeweils ein Festbetrag der Stufe 1 sowie für den Wirkstoff Etanercept (TNF-alpha-Inhibitoren) ein Festbetrag der Stufe 2 (1). Somit entfällt gem. § 130a Abs. 3 SGB V der Herstellerrabatt für nicht-festbetragsgebundene Arzneimittel.</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH entfällt bei Arzneimitteln unter Festbetrag der Herstellerrabatt für nicht-festbetragsgebundene Arzneimittel. Dieser sollte daher bei der Herleitung der Jahrestherapiekosten für Methotrexat, Etanercept und Infliximab nicht berücksichtigt werden.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

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

## **Literaturverzeichnis**

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

### 5.3 Stellungnahme Lilly Deutschland GmbH

Datum	21.05.2021
Stellungnahme zu	Upadacitinib (Rinvoq®) - Psoriasis-Arthritis IQWiG-Berichte – Nr. 1098 (Auftrag A21-15; Version 1.0; Stand: 28.04.2021)
Stellungnahme von	<i>Lilly Deutschland GmbH</i> <i>Werner-Reimers-Str. 2-4</i> <i>61352 Bad Homburg</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 03. Mai 2021 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V für den Wirkstoff Upadacitinib (Rinvoq®), welche durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführt wurde.</p> <p>Das IQWiG kommt zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass sich für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber Adalimumab ergibt [1].</p> <p>Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ist ein Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach IQWiG-Entscheid nicht belegt [1].</p> <p>Die Lilly Deutschland GmbH nimmt als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers von Ixekizumab (Taltz®), welches in der Europäischen Union im Anwendungsgebiet der Psoriasis-Arthritis (PsA) zugelassen ist [2], Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 15	<p><b>ACR20-Ansprechen:</b></p> <p>In der Studie SELECT-PsA 1 wurde als primärer Endpunkt ACR20 (<i>American College of Rheumatology</i>) zu Woche 12 definiert.</p> <p>Die Erhebung der Verbesserung der Gelenksymptomatik basierend auf den ACR-Ansprechkriterien wird in der regulatorischen Leitlinie des <i>Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)</i> im Rahmen der Prüfung von Arzneimitteln in der PsA empfohlen [3]. Die ACR-Ansprechkriterien wurden ursprünglich in der rheumatoiden Arthritis entwickelt und dienen der Messung der Schwere bzw. Verbesserung der Gelenksymptomatik. Sie setzen sich aus körperlicher Untersuchung, patientenberichteten Outcomes und Labortests zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anzahl der geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenke erhoben mittels 66/68 Joint-Count</li> <li>- Körperlicher Funktionsstatus erhoben mittels HAQ-DI</li> <li>- Gelenkschmerzen erhoben mittels PAP-VAS</li> <li>- Krankheitsaktivität gemäß Arzt erhoben mittels PhGA VAS</li> <li>- Krankheitsaktivität gemäß Patienten erhoben mittels PatGA VAS</li> </ul>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 23	<ul style="list-style-type: none"> <li>- C-reaktives Protein (CRP) (mg/L) bestimmt mittels Standardmethoden</li> </ul> <p>Die Patientenrelevanz des ACR-Ansprechens ist durch die Abdeckung bestimmter, von Patienten priorisierter Outcomes [4] einschließlich der Krankheitsaktivität bezogen auf das muskuloskeletale Organsystem, der Schmerzen, globalen Funktionsfähigkeit und der systemischen Inflammation sowie des Erreichens einer größtmöglichen Reduktion bzw. Verbesserung in diesen Outcomes gegeben.</p> <p>Auch wenn im vorliegenden Fall der pharmazeutische Unternehmer (pU) das ACR-Ansprechen nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heranzieht, so ist die Lilly Deutschland GmbH der Auffassung, dass die ACR-Kriterien eine nicht zu vernachlässigende Patientenrelevanz für das Therapieansprechen aufweisen. Das ACR-Ansprechen ist folglich in die Auswertungen und die Evaluation im Rahmen einer Nutzenbewertung einzuschließen.</p>	<p><i>Fatigue (FACIT-Fatigue)</i></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Schwellenwerte für Responderanalyse:</b></p> <p>Das IQWiG kommt im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung mit Hinblick auf die durchgeführten Responderanalysen zu dem Schluss, dass für die Endpunkte HAQ-DI, FACIT-Fatigue und SF-36 die angelegten Responsekriterien nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet sind. Das IQWiG erläutert, dass ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen sollte (bei post-hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Dies sei für die genannten Responsekriterien in der vorliegenden Nutzenbewertung jedoch nicht der Fall.</p> <p>Bei der Vorgabe, dass ein Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen sollte, handelt es sich jedoch um einen generischen Schwellenwert. Die Validität dieses Schwellenwerts ist kritisch zu sehen, da dieser weder indikationsspezifisch noch spezifisch für das jeweilige Messinstrument, ist. Durch Nutzung der <i>Minimal Important Difference (MID)</i> vonseiten des pU wird sichergestellt, dass klinisch relevante Unterschiede erfasst werden. Demnach sollten auch Endpunkte, die besagten Schwellenwert von 15% nicht erreichen, wie in vorangegangenen Nutzenbewertungen [5] bereits geschehen, in die Bewertung des Zusatznutzens einfließen.</p>	<p>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 Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung hinreichend sicher abzubilden.</p> <p>Der G-BA hat in der vorliegenden Indikation bereits eine Responseschwelle von <math>\geq 4</math> Punkten als klinisch relevante Veränderung für den FACIT-Fatigue 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 <math>\geq 4</math> Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die methodische Diskussion zum weiteren Vorgehen im G-BA ist noch nicht abgeschlossen.</p> <p><i>Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)</i></p> <p>Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus hat der G-BA in der vorliegenden Indikation beim HAQ-DI eine Responseschwelle von <math>\geq 0,35</math> Punkten als klinisch relevante Veränderung anerkannt. Analog zum Vorgehen beim FACIT-Fatigue wird daher vor dem Hintergrund</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 22		<p>der aktuellen methodischen Diskussion auch diese Responderanalyse neben der Responderanalyse mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite in der vorliegenden Bewertung herangezogen.</p> <p><i>Short Form-36 Health Survey (SF-36)</i></p> <p>Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben über den SF-36 werden der körperliche Summenscore (PCS) und der psychische Summenscore (MCS) getrennt betrachtet.</p> <p>Vor dem Hintergrund der aktuellen methodischen Diskussion werden sowohl die Responderanalysen mit einer Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite als auch die Responderanalysen mit einer Verbesserung von <math>\geq 5</math> Punkten zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer reicht für die Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite Daten zu einer Responseschwelle von 9,4 Punkten für den PCS und 9,6 Punkten für den MCS ein.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Eignung der Analysepopulation:</b></p> <p>Der pU schließt bei den Endpunkten LDI, PASI und BASDAI jeweils nur Patientinnen und Patienten in die Auswertung ein, die zu Studienbeginn eine Krankheitsaktivität, gemessen anhand der jeweiligen Instrumente, aufwiesen. So wurden beim Endpunkt LDI nur Patientinnen und Patienten mit LDI &gt; 0 zur Baseline, beim Endpunkt PASI nur Patientinnen und Patienten mit Psoriasis auf <math>\geq 3</math> % der Körperoberfläche zur Baseline und beim Endpunkt BASDAI nur Patientinnen und Patienten mit Spondylitis zur Baseline betrachtet.</p> <p>Durch diese Herangehensweise wurden bei den drei genannten Endpunkten jeweils weniger als 70 % betrachtet. Dies wird vom IQWiG als nicht sachgerechte Vorgehensweise bewertet mit dem Verweis, dass eine Analyse auf Basis einer eingeschränkten Population nur dann geeignet ist eine Aussage für die gesamte Zielpopulation zu treffen, wenn ihr Anteil an der Zielpopulation &gt; 70 % beträgt.</p> <p>Durch die Exklusion von Teilpopulationen, die zu Studienbeginn keine Krankheitsaktivität aufwiesen, wird eine Fokussierung auf die relevanten zu untersuchenden Teilpopulationen vorgenommen. In dieser ist es, im Gegensatz zur exkludierten Teilpopulation, möglich Verbesserungen der Symptome aufzuzeigen. Eine valide medizinische Interpretation der Daten ist auch bei Teilpopulationen</p>	

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	möglich, die weniger als 70 % der Studienpopulation abbilden, solange die Strukturgleichheit nicht aufgehoben ist.	

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACR	American College of Rheumatology
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
bDMARD	Biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CRP	C-reaktives Protein (C-reactive Protein)
DMARD	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum)
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire-Disability Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDI	Leeds Dactylitis Index
MID	Minimal important difference
PAP-VAS	Patient Assessment of Pain Visuelle Analogskala
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
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
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
SF-36	Short Form 36

## Literaturverzeichnis

- [1] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1098. Upadacitinib (Psoriasis-Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Online Zugriff: 03. Mai 2021. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4430/2021-02-01\\_Nutzenbewertung\\_IQWiG\\_Upadacitinib\\_D-638.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4430/2021-02-01_Nutzenbewertung_IQWiG_Upadacitinib_D-638.pdf)
- [2] Eli Lilly Nederland B. V. Fachinformation für Taltz®. [online]. (Stand Januar 2021). 2021.
- [3] European Medicines Agency. GUIDELINE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS FOR THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS. [online]. Stand: 01.07.2007. Online Zugriff: 03.05.2021. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-psoriatic-arthritis\\_en.pdf](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] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 631. Ixekizumab (Psoriasis-Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Online Zugriff: 03. Mai 2021. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2318/2018-03-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Ixekizumab-D-343.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2318/2018-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Ixekizumab-D-343.pdf)

#### 5.4 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	21.05.2021
Stellungnahme zu	Upadacitinib (Rinvoq®) bei Psoriasis-Arthritis (IQWiG-Berichte – Nr. 1098, Dossierbewertung A21-15, Version 1.0, 28.04.2021)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Einleitung</b></p> <p>Upadacitinib (Rinvoq®), als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), ist für die Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten indiziert, die auf eine oder mehrere vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (disease-modifying antirheumatic drug, DMARD) Therapie(n) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben [1].</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 03.05.2021 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [2].</p> <p>Bristol-Myers Squibb (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Upadacitinib Stellung zu nehmen. Der Wirkstoff Abatacept (Orencia®) ist neben der Behandlung der rheumatoiden Arthritis seit dem 23.06.2017 auch für die Behandlung von Psoriasis-Arthritis (PsA) bei Erwachsenen zugelassen [3]. Daher betrifft die Zulassung und Dossierbewertung von Upadacitinib auch BMS.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 23	<p><b>Berücksichtigung von endpunktspezifischen Responsekriterien</b></p> <p>Anmerkung: Bezugnehmend auf seine Allgemeinen Methoden konstatiert das IQWiG, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer angelegten Responsekriterien für den Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI), den Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-Fatigue) Fragebogen und den 36-Item Short Form Survey (SF-36) für die Nutzenbewertung ungeeignet sind, da sie nicht 15 % der Skalenspannweite der jeweiligen Instrumente entsprechen.</p> <p>Stellungnahme BMS: BMS ist der Ansicht, dass generell validierte und wissenschaftlich etablierte Responsekriterien auch weiterhin zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden sollten. Der G-BA hat in vorangegangenen Verfahren der frühen Nutzenbewertung 0,35 Punkte für den HAQ-DI (PsA) [4], 3 bis 4 Punkte für den FACIT-Fatigue [5] in der rheumatoiden Arthritis (RA) und 5 Punkte für den SF-36 (RA) [5] als patientenrelevante klinische Veränderung akzeptiert.</p> <p>Ein pauschaler Schwellenwert von 15 % der Skalenspannweite berücksichtigt Patienten nicht, die eine spürbare und relevante Verbesserung des Gesundheitszustands wahrnehmen, deren</p>	<p><i>siehe vorangegangene Anmerkungen</i></p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>absolute Verbesserung aber unter dieser Grenze liegt. Wissenschaftliche Arbeiten belegen, dass eine für Patienten spürbare Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei verschiedenen Instrumenten und Indikationsgebieten bereits unter dem genannten Schwellenwert relevant ist [6].</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p><b>Würdigung von instrumenten- und indikationsspezifischen Responsekriterien</b></p>	
IQWiG S. 45	<p><b>Körpergewicht von Psoriasis-Arthritis-Patienten</b></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der Verbrauch von Infliximab richtet sich nach dem Körpergewicht [7]. Der pharmazeutische Unternehmer berechnet den Verbrauch von Infliximab in Abhängigkeit des durchschnittlichen Körpergewichts von Psoriasis-Arthritis-Patienten (85 kg), während das IQWiG das durchschnittliche Körpergewicht der deutschen Allgemeinbevölkerung (77 kg) aus dem Mikrozensus des statistischen Bundesamtes für die Bewertung heranzieht.</p> <p>Stellungnahme BMS:</p> <p>Der Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes ist die größte jährliche Haushaltsbefragung der amtlichen Statistik in Deutschland. Die Befragung ist nicht auf eine bestimmte Patientenpopulation gerichtet, sondern soll für die Gesamtbevölkerung in Deutschland</p>	Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>repräsentative Ergebnisse zu verschiedenen Fragestellungen liefern [8]. Adipositas ist eine der häufigsten Komorbiditäten der Psoriasis-Arthritis [9]. Da der Medikamentenverbrauch abhängig vom Körpergewicht berechnet wird, führen Annahmen zum durchschnittlichen Körpergewicht von Erwachsenen aus dem Mikrozensus zu einer Unterschätzung des realen Medikamentenverbrauchs bei Psoriasis-Arthritis-Patienten.</p> <p>Aus Sicht von BMS sollte zur Abbildung des in der Realität anfallenden Versorgungsbedarfs und der die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten, das durchschnittliche Gewicht von erwachsenen Psoriasis-Arthritis-Patienten und nicht das Durchschnittsgewicht der deutschen Allgemeinbevölkerung zur Berechnung des prognostizierten Medikamentenverbrauchs herangezogen werden.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p><b>Würdigung und Verwendung des durchschnittlichen Körpergewichts von erwachsenen Psoriasis-Arthritis-Patienten bei der Bestimmung des Verbrauchs zur Ermittlung sachgerechter Jahrestherapiekosten.</b></p>	

## Literaturverzeichnis

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2021): Fachinformation für RINVOQ® 15 mg Retardtabletten, online verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022727> [zuletzt aufgerufen am 19.05.2021].
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2021): Upadacitinib (Psoriasis Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, online verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4430/2021-02-01\\_Nutzenbewertung\\_IQWiG\\_Upadacitinib\\_D-638.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4430/2021-02-01_Nutzenbewertung_IQWiG_Upadacitinib_D-638.pdf) [zuletzt aufgerufen am 19.05.2021].
3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2019): Fachinformation ORENCIA® 250 mg Pulver Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, online verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010292> [zuletzt aufgerufen am 19.05.2021].
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (2018): 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 (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis), online verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5189/2018-08-16\\_AM-RL-XII\\_Ixekizumab\\_nAWG\\_D-343\\_TrG-15-10-2018.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5189/2018-08-16_AM-RL-XII_Ixekizumab_nAWG_D-343_TrG-15-10-2018.pdf) [zuletzt aufgerufen am: 19.05.2021].
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020): 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), online verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6731/2020-07-16\\_AM-RL-XII\\_Upadacitinib\\_D-509\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6731/2020-07-16_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-509_TrG.pdf) [zuletzt aufgerufen am: 19.05.2021].
6. Mouelhi, Y., Jouve, E., Castelli, C. et al. How is the minimal clinically important difference established in health-related quality of life instruments? Review of anchors and methods. Health Qual Life Outcomes 18, 136 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01344-w>.
7. MSD (2020): Fachinformation für REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, online verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007371> [zuletzt aufgerufen am 19.05.2021].
8. Statistisches Bundesamt (2021): Was ist der Mikrozensus? Destatis, online verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Haushalte-Familien/Methoden/mikrozensus.html> [zuletzt aufgerufen am 19.05.2021].
9. Gupta, S., Syrimi, Z., Hughes, D.M. et al. Comorbidities in psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. Rheumatol Int 41, 275–284 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04775-2>.

## 5.5 Stellungnahme Amgen GmbH

Datum	24. Mai 2021
Stellungnahme zu	Upadacitinib / Rinvoq®
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  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 23	<p>Aussage des IQWiG (Bewertung A21-15 zu Upadacitinib [Psoriasis-Arthritis]):</p> <p><i>„Der pU führt für eine Reihe patientenberichteter Endpunkte Responderanalysen durch. Die angelegten Responsekriterien sind jedoch nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet.</i></p> <p><i>Dies betrifft die Endpunkte:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>HAQ-DI: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des HAQ-DI um <math>\geq 0,35</math> Punkte zu Woche 56 (auf einer Skala von 0 bis 3 Punkten)</i></li> <li>▪ <i>FACIT-Fatigue: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-Fatigue Gesamtscores um <math>\geq 4</math> Punkte zu Woche 56 (auf einer Skala von 0 bis 52 Punkten)</i></li> <li>▪ <i>SF-36: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 Physical Component Score (PCS) bzw. Mental Component Score (MCS) um jeweils <math>\geq 5</math> Punkte zu Woche 56</i></li> </ul> <p><i>Die Auswertungen des pU werden für die Dossierbewertung nicht herangezogen. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts</i></p>	<p><i>siehe vorangegangene Anmerkungen</i></p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite), was bei den genannten Responsekriterien nicht der Fall ist.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG lehnt in seiner aktuellen Nutzenbewertung zu Upadacitinib bisher akzeptierte Responderkriterien mit Hinweiss auf seine Allgemeinen Methoden in der Version 6.0 ab (IQWiG 2020).</p> <p>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.</p> <p>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</p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erkrankung und Behandlung verschiedenster Leiden, ein Responderkriterium einer Verbesserung von <math>\geq 4</math> Punkten zuletzt im Juli 2020 vom G-BA im AMNOG-Verfahren zum selben Wirkstoff bei der rheumatoiden Arthritis akzeptiert (G-BA 2020a, G-BA 2020b). Der FACIT-F Fragebogen und das Responderkriterium einer Verbesserung um <math>\geq 4</math> Punkte ist ebenso für die Psoriasis-Arthritis validiert (Cella 2019, Chandran 2007), wird nun aber in der vorliegenden Nutzenbewertung vom IQWiG abgelehnt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>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.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Cella, D., Wilson, H., Shalhoub, H. 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.
2. Chandran, V., Bhella, S., Schentag, C. 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). Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4372/2020-07-16\\_AM-RL-XII\\_Upadacitinib\\_D-509\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4372/2020-07-16_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-509_BAnz.pdf), abgerufen am: 18.05.2021.
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). Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6731/2020-07-16\\_AM-RL-XII\\_Upadacitinib\\_D-509\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6731/2020-07-16_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-509_TrG.pdf), abgerufen am: 18.05.2021.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. Allgemeine Methoden - Version 6.0 vom 05.11.2020. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf?rev=180500](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=180500), abgerufen am: 18.05.2021.

## 5.6 Stellungnahme UCB Pharma GmbH

Datum	25. Mai 2021
Stellungnahme zu	Upadacitinib (RINVOQ®) – Psoriasis-Arthritis (PsA)
Stellungnahme von	UCB Pharma GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die UCB Pharma GmbH vertreibt in Deutschland das Arzneimittel Cimzia® (Wirkstoff Certolizumab Pegol) auf Grundlage einer für die UCB Pharma SA erteilten Zulassung.</p> <p>Cimzia® ist zugelassen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der axialen Spondyloarthritis, der Psoriasis-Arthritis und der Plaque-Psoriasis.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 23 Nutze nbewe rtung	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Zur Erhebung der Lebensqualität verwendet der pU unter anderem den generischen Fragebogen „Short Form 36-Item Health Survey (SF-36)“.</p> <p>Für dieses Instrument wurde für die Summenscores in vorherigen Verfahren ein Responsekriterium von mindestens 5 Punkten von G-BA und IQWiG als hinreichend valide angesehen und daher für die jeweilige Nutzenbewertung herangezogen (z.B. Nutzenbewertung zu Upadacitinib-Rheumatoide Arthritis; Juni 2020; S. 111: „Das Responsekriterium 5 Punkte wird auf Basis der vom pU vorgelegten Quelle Kosinski 2000 [...] als hinreichend valide angesehen und die Auswertungen werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Der Zusatznutzen wird auf Basis dieser Auswertungen zu PCS und MCS abgeleitet.“ [1].</p> <p>Damit übereinstimmend präsentiert der pU im Nutzendossier zu Upadacitinib-PsA Responderanalysen mit einer MID = 5 Punkte und zieht diese auch zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Diese etablierten und validierten Responderanalysen werden in der Nutzenbewertung zu Upadacitinib-PsA mit Verweis auf die neu eingeführte Methodik zur Festlegung von Responsekriterien im IQWiG Methodenpapier 6.0 (prädefiniert mindestens 15 %, für post</p>	siehe vorangegangene Anmerkungen

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hoc durchgeführte Analysen genau 15 % der Skalenspannweite) nicht berücksichtigt.</p> <p>Aus Sicht von UCB ist es im Rahmen des Nutzendossiers nicht erforderlich, der neu eingeführten Methodik zur Festlegung von Responsekriterien im IQWiG Methodenpapier 6.0 zu folgen, wenn für ein Instrument bereits ein validiertes Responsekriterium etabliert ist. In diesem Fall (hier beim SF-36), sind diese Responsekriterien auch weiterhin für die Nutzenbewertung neu eingeführter Arzneimittel zu berücksichtigen. Nur durch die Verwendung bereits etablierter und in Nutzenbewertungen vielfach berücksichtigter Responsekriterien kann eine Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Verfahren gewährleistet werden.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Aus Sicht von UCB sind in der Nutzenbewertung zu Upadacitinib-PsA daher die vom pU dargestellten Responderanalysen zum SF-36 mit dem etablierten und validierten Responsekriterium von mindestens 5 Punkten zu berücksichtigen.</p>	
S. 23 Nutze nbewe rtung	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Zur Erhebung der Fatigue verwendet der pU den Fragebogen „Functional assessment of chronic illness therapy – fatigue (FACIT-F)“.</p>	<i>siehe vorangegangene Anmerkungen</i>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für dieses Instrument wurde in vorherigen Verfahren ein Responsekriterium von mindestens 4 Punkten von G-BA und IQWiG als hinreichend valide angesehen und daher für die jeweilige Nutzenbewertung herangezogen (z.B. Nutzenbewertung zu Upadacitinib-Rheumatoide Arthritis; Juni 2020; S. 110: <i>„Der pU zieht für beide Studien nicht a priori geplante Auswertungen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung um <math>\geq 4</math> Punkte heran. Das Responsekriterium 4 Punkte wird allerdings auf Basis der vom pU vorgelegten Quellen [...] als hinreichend valide angesehen und die Auswertungen werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.“</i>[1].</p> <p>Damit übereinstimmend präsentiert der pU im Nutzendossier zu Upadacitinib-PsA Responderanalysen mit einer MID = 4 Punkte und zieht diese auch zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Diese etablierten und validierten Responderanalysen werden in der Nutzenbewertung zu Upadacitinib-PsA mit Verweis auf die neu eingeführte Methodik zur Festlegung von Responsekriterien im IQWiG Methodenpapier 6.0 (prädefiniert mindestens 15 %, für post hoc durchgeführte Analysen genau 15 % der Skalenspannweite) nicht berücksichtigt.</p> <p>Aus Sicht von UCB ist es im Rahmen des Nutzendossiers nicht erforderlich, der neu eingeführten Methodik zur Festlegung von Responsekriterien im IQWiG Methodenpapier 6.0 zu folgen, wenn für ein Instrument bereits ein validiertes Responsekriterium etabliert ist.</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In diesem Fall (hier beim FACIT-F) sind diese Responsekriterien auch weiterhin für die Nutzenbewertung neu eingeführter Arzneimittel zu berücksichtigen. Nur durch die Verwendung bereits etablierter und in Nutzenbewertungen vielfach berücksichtigter Responsekriterien kann eine Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Verfahren gewährleistet werden.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Aus Sicht von UCB sind in der Nutzenbewertung zu Upadacitinib-PsA daher die vom pU dargestellten Responderanalysen zum FACIT-F mit dem etablierten und validierten Responsekriterium von mindestens 4 Punkten zu berücksichtigen [1].</p>	
S. 23 Nutze nbewe rtung	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Zur Erhebung des körperlichen Funktionsstatus verwendet der pU den „Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI)“.</p> <p>Für dieses Instrument wurde in vorherigen Verfahren ein Responsekriterium von mindestens 0,35 Punkten von G-BA und IQWiG als hinreichend valide angesehen und daher für die jeweilige Nutzenbewertung herangezogen (z.B. Nutzenbewertung zu Ixekizumab- Psoriasis-Arthritis; Juli 2018; S. 51: „Der pU legt Auswertungen auf Basis einer Verbesserung um 0,35 Punkte vor. Diese MID ist in der Studie präspezifiziert und ist in der Indikation Psoriasis Arthritis validiert [..]. Die vom pU vorgelegten Auswertungen werden für die Bewertung herangezogen“ [2].</p>	siehe vorangegangene Anmerkungen

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Damit übereinstimmend präsentiert der pU im Nutzendossier zu Upadacitinib-PsA Responderanalysen mit einer MID = 0,35 Punkte und zieht diese auch zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Diese etablierten und validierten Responderanalysen werden in der Nutzenbewertung zu Upadacitinib-PsA mit Verweis auf die neu eingeführte Methodik zur Festlegung von Responsekriterien im IQWiG Methodenpapier 6.0 (prädefiniert mindestens 15 %, für post hoc durchgeführte Analysen genau 15 % der Skalenspannweite) nicht berücksichtigt.</p> <p>Aus Sicht von UCB ist es im Rahmen des Nutzendossiers nicht erforderlich, der neu eingeführten Methodik zur Festlegung von Responsekriterien im IQWiG Methodenpapier 6.0 zu folgen, wenn für ein Instrument bereits ein validiertes Responsekriterium etabliert ist. In diesem Fall (hier beim HAQ-DI) sind diese Responsekriterien auch weiterhin für die Nutzenbewertung neu eingeführter Arzneimittel zu berücksichtigen. Nur durch die Verwendung bereits etablierter und in Nutzenbewertungen vielfach berücksichtigter Responsekriterien kann eine Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Verfahren gewährleistet werden.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Aus Sicht von UCB sind in der Nutzenbewertung zu Upadacitinib-PsA daher die vom pU dargestellten Responderanalysen zum HAQ-</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	DI mit dem etablierten und validierten Responsekriterium von mindestens 0,35 Punkten zu berücksichtigen [2].	

## **Literaturverzeichnis**

1. 2020-02-01\_Nutzenbewertung-IQWiG\_Upadacitinib\_D-509
2. 2018-03-01\_Nutzenbewertung-IQWiG\_Ixekizumab-D-343

## 5.7 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Datum	25. Mai 2021
Stellungnahme zu	Upadacitinib bei Psoriasis Arthritis
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.</i> Prof. Andreas Krause (Präsident) Prof. Klaus Krüger (Sprecher der Kommission Pharmakotherapie)

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) ist grundsätzlich bereit, zu wichtigen Fragen der therapeutischen, insbesondere medikamentösen Versorgung von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen wissenschaftliche Stellungnahmen abzugeben. Im vorliegenden Fall geht es um die Bewertung eines möglichen Zusatznutzens des JAK Inhibitors Upadacitinib, allein oder in Kombination mit Methotrexat (Mtx) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA), wenn das Ansprechen auf eine vorausgegangene Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend gewesen ist.</p> <p>Im vorliegenden Fall besteht aus Sicht der DGRh besonderer Bedarf für die Einschätzung durch die Fachgesellschaft, da neben der Bewertung der Studien auch Aspekte der Versorgungssituation und des Versorgungsbedarfs von Patienten mit PsA einer Mitberücksichtigung bedürfen.</p> <p>Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Bewertung unterscheidet zwei Fragestellungen je nach Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten, was dem Vorgehen in den Leitlinien entspricht (1):</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>2. Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapien für die Fragestellung 1 wurden die fünf für die Indikation zugelassenen TNF-Inhibitoren sowie der IL17-Inhibitor Ixekizumab, ggf. in Kombi mit Mtx festgelegt. Für Fragestellung 2 wurde als Vergleichstherapie der Wechsel auf ein anderes bDMARD (obengenannte Substanzen zuzüglich Secukinumab und Ustekinumab) festgelegt, ebenfalls ggf. in Kombi mit Mtx, festgelegt.</p> <p>Für die Fragestellung 2 wurde keine geeignete Studie zur Bewertung vorgelegt, dementsprechend gilt für diese Fragestellung ein Zusatznutzen als nicht belegt, was nachvollziehbar ist. Für die Fragestellung 1 lag die randomisiert kontrollierte Studie SELECT-PsA 1 mit Vergleich Upadacitinib - Adalimumab vor, aus der die 56 Wochen-Daten für eine Teilpopulation zur Bewertung herangezogen wurden. Die Teilpopulation bestand aus 355 mit Upadacitinib (+/- Mtx) und 352 mit Adalimumab</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(+/- Mtx) behandelten Patienten, aus der gesamten Studienpopulation waren Patienten mit nicht zugelassenen Kombinationen (z.B. mit Leflunomid als Kombinationspartner) nicht für die Bewertung verwendet.</p> <p>Bei Betrachtung der Studienergebnisse fällt auf, dass sich ein signifikanter Vorteil von Upadacitinib gegenüber Adalimumab im Rahmen der Studie für eine große Zahl an Endpunkten, so z.B. Anteil der Patienten mit MDA, DAPSA <math>\leq</math> 3.3 (entsprechend einer Remission), Anteil der Patienten mit vollständigem Abklingen der Entesitis (LEI = 0), Anteil der Patienten mit Verbesserung des BASDAI <math>\geq</math> 50 % sowie des HAQ-DI <math>\geq</math> 0.35 und der physischen und mentalen Komponenten des SF 36, ergab. Dies spricht für einen Wirkvorteil von Upadacitinib in vielen Komponenten des heterogenen Krankheitsgeschehens der PsA. Aus all diesen einzelnen Komponenten schreibt das IQWiG jedoch aus verschiedenen methodischen Gründen nur dem Endpunkt MDA wegen Vorteilen in einer von drei durchgeführten Sensitivitätsanalysen ein zugunsten von Upadacitinib verwertbares Ergebnis zu und entnimmt daraus einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zu Adalimumab.</p> <p>Die übrigen Endpunkte mit signifikantem Vorteil für Upadacitinib wurden zum Teil als "Endpunkte mit ungeeigneten Responsekriterien" gewertet, was daran lag, dass</p>	<p><u>zu Patientenpopulation a)</u></p> <p>In der Gesamtschau werden insbesondere die positiven Effekte von Upadacitinib auf die minimale Krankheitsaktivität (MDA), die Remission (DAPSA), den körperlichen Funktionsstatus (HAQ-DI) und den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) sowie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (körperlicher und psychischer Summenscore des SF-36) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich eingestuft.</p> <p>Somit lässt sich insgesamt ein beträchtlicher Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber Adalimumab bei Erwachsenen mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ableiten.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht die international übliche Bewertungsgröße der "minimal important difference" (MID) verwendet wurde, sondern eine IQWiG-übliche Response-Schwelle von 15 % Unterschied. Weitere wichtige Parameter wurden nicht bewertet, weil sie dem Studienprotokoll entsprechend nur für die Patienten ausgewertet wurden, bei denen die jeweilige Manifestation zu Studienbeginn vorhanden war (SPARCC, LDI, PASI, BASDI). Hier sollte es aus unserer Sicht möglich sein, Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation nachzuliefern und damit eine Auswertung zu ermöglichen. Nicht berücksichtigt wurde im Dossier auch der DAPSA, ein alternativer international bewährter Composite-SCORE zur Ermittlung der Remission (2), bei dem sich ebenfalls in der Studie eine signifikante Überlegenheit von Upadacitinib gezeigt hatte. Hier vermutet das IQWiG möglicherweise einen verzerrenden Einfluß durch das beinhaltete CRP. Ein Hinweis darauf, dass eine solche Verzerrung zugunsten des JAK-Inhibitors im Vergleich zum TNF-Inhibitor vorliegt, ist jedoch in der Literatur nicht belegt, in der Post-hoc-Auswertung der Studie war der Effekt für beide Substanzen gleich.</p> <p>Bezogen auf den potenziellen Nutzen von Upadacitinib für Patienten mit PsA im Versorgungsalltag ist zu beachten, dass es sich um die erste oral applizierte Substanz in der Zweitlinien-Therapie der PsA (also nach konventionellen DMARD) handelt, die in Monotherapie eingesetzt werden kann. Zwar ist mit Tofacitinib ein</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zweiter JAK-Inhibitor für die PsA zugelassen, jedoch nur in Kombi mit Mtx. Orale Applizierbarkeit und Zulassung und gute Wirksamkeit in der Monotherapie zählen in der Therapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen zu den erstrangig genannten Patienten-Präferenzen (3), was sich wiederum vorteilhaft auf die Adhärenz auswirkt.</p> <p>Mittlerweile besteht ein großes Angebot an bDMARD für die Behandlung der PsA, die allerdings durchweg parenteral appliziert werden müssen. Die PsA zeichnet sich durch breites Spektrum möglicher Krankheitsmanifestationen aus, die nicht auf jedes bDMARD in ihrer Gesamtheit optimal ansprechen. Die Studienergebnisse weisen aus, dass Upadacitinib tatsächlich auf alle diese Manifestationen eine sehr gute Wirkung hat.</p> <p>Schließlich wird eine weitere Therapieoption mit einem von den bDMARD unterschiedlichen Wirkmechanismus auch deshalb benötigt, weil bei einer Reihe von Patienten sämtliche bDMARD-Optionen ausgeschöpft sind, und der unterschiedliche Wirkmechanismus dennoch eine gute Chance auf einen erfolgreichen Einsatz eröffnet.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammengefasst sehen wir aufgrund der Studienergebnisse der SELECT-PsA 1-Studie einen Zusatznutzen für Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab, der mit der Bewertung "Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen" nicht ganz adäquat bewertet ist. Weiterhin halten wir aus den geschilderten versorgungsspezifischen Gründen Upadacitinib für eine wertvolle Bereicherung der Behandlungsmöglichkeiten der Psoriasis-Arthritis.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A et al. (2020) EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 79: 700 - 712.
2. Coates LC, Nash P, Kvien TK et al. (2020) Comparison of remission and low disease activity states with DAPSA, MDA and VLDA in a clinical trial setting in psoriatic arthritis patients: 2-year results from the FUTURE 2 study. *Semin Arthritis Rheum* 50: 709 - 718.
3. Alten R, Krüger K, Rellecke J et al. (2016) Examining patient preferences in the treatment of rheumatoid arthritis using a discrete-choice approach. *Pat Prefer Adher* 10: 2217 - 2228.

## 5.8 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. Mai 2021 eine von vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Upadacitinib (Rinvoq®) von AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG veröffentlicht.</p> <p>Upadacitinib im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patientengruppen. Für (A) Patienten, die auf eine vorangegangene antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, lautet die Vergleichstherapie: ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Ixekizumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat. Für (B) Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, legt der G-BA einen Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat fest.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG sieht für die Patientengruppe (A) einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Die Bewertung ergibt sich aus einem Vorteil bei der minimalen Krankheitsaktivität. Für (B) sieht das IQWiG einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine verwertbaren Daten vorgelegt wurden.</p> <p>Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Patientengruppe (A).</p>	
<p><b>Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</b></p> <p>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 Unternehmers“ dauerhaft 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. Im vorliegenden Verfahren betrifft dies im besonderen Maße die ausbleibende Kommentierung zum Umgang mit der Vielzahl vorgelegter Endpunkte und Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses Vorgehen bislang mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Obwohl in den aktuellen IQWiG-Bewertungen <b>kein Bezug mehr auf die Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie</b> genommen wird, werden die <b>Bewertungen auch weiterhin nur in</b></p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>verkürzter Fassung veröffentlicht.</b> Die verkürzten Bewertungen entwickeln sich somit offenkundig zum dauerhaften Standard.</p> <p>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. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Insb. nach über einem 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 <b>Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung und des Stellungnahmeverfahrens sicherstellen.</b> Mit dem dauerhaften Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung aktuell in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent.</p> <p>Insb. da die Arbeitsbedingungen des IQWiG während der Corona-Pandemie offenkundig nicht mehr eingeschränkt sind, ist es zwingend erforderlich, dass das Institut im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens die <b>volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleistet und zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehrt.</b></p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Berücksichtigung von Responder-Analysen zur Lebensqualität: Einzelfallprüfung, statt Anwendung des generischen IQWiG-Richtmaßes</b></p> <p>Festzustellen ist, dass das IQWiG die Ergebnisse zu patientenberichteten Endpunkten gemessen mit HAQ-DI, FACIT-Fatigue, SF-36 nicht berücksichtigt. Es wendet dabei seine neue Methodik zu den Anforderungen an die Responseschwellen gemäß dem IQWiG-Methodenpapier 6.0 an. Das Institut schlägt dabei einen neuen Bewertungsansatz vor, wonach eine MID mindestens das generische Richtmaß von 15% der Skalenspannweite des Erhebungsinstruments erreichen muss, um akzeptiert zu werden.</p> <p>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. Zuletzt hatte der vfa seine Sichtweise zur neuen IQWiG-Methodik gegenüber dem G BA ausführlich dargelegt (2).</p> <p>Der vfa ist der Ansicht, dass die Anwendung eines generischen Richtmaßes zur Bewertung von geeigneten Responder-Schwellen problematisch ist:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Das Richtmaß wurde nicht unter Beteiligung von Patientinnen und Patienten ermittelt.</li><li>• Das Richtmaß ist regelhaft höher als die MID-Werte, die bislang in AMNOG-Verfahren akzeptiert wurden. Durch die Anwendung</li></ul>	<p>siehe vorangegangene Anmerkungen</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>des Richtmaßes würden fast alle bisher im AMNOG akzeptierten MID Ihre Gültigkeit verlieren.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 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.</li><li>• Das Richtmaß folgt nicht dem Entwicklungsansatz der internationalen Wissenschaft, die Bewertungsstandards von MIDs durch sinnvolle Qualitätskriterien zu verbessern.</li></ul> <p>Der vfa empfiehlt deshalb:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Einzelfallprüfung statt „one-size-fits-all“</li></ol> <p>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.</p> <ol style="list-style-type: none"><li>2. Allgemein akzeptierter Katalog Bewertungskriterien</li></ol> <p>Die Bestrebungen der wissenschaftlichen Gemeinschaft um verbesserte Bewertungskriterien sollten nicht ignoriert, sondern unterstützt werden. Ziel sollte ein allgemein akzeptierter Katalog von Bewertungskriterien sein, der eine angemessene Beurteilung</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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.</p> <p>3. Verfahrenskonsistenz</p> <p>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. Dies ist aktuell seitens des G-BA für eine Reihe von Endpunkten (darunter auch SF-36 und HAQ-DI) bereits gängige Praxis (siehe tragende Gründe zum Beschluss zu Filgotinib (Rheumatoide Arthritis) vom 15. April 2021).</p>	
<p><b>Zuordnung der Psoriasis-Arthritis gemäß ICD-10</b></p> <p>Der G-BA ordnet das Verfahren zu Upadacitinib auf seiner Webseite dem therapeutischen Gebiet „Hauterkrankungen“ zu. Es ist darauf hinzuweisen, dass Psoriasis-Arthritis gemäß der ICD-10-Klassifikation den „Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes“ zuzuordnen ist.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

## Literatur:

## 5.9 Stellungnahme LEO Pharma GmbH

Datum	25. Mai 2021
Stellungnahme zu	Upadacitinib (Psoriasis Arthritis) / Rinvoq®
Stellungnahme von	LEO Pharma GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: LEO Pharma

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Upadacitinib (Rinvoq<sup>®</sup>, 15 mg Retardtabletten) wird gemäß erweiterter Zulassung angewendet zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Upadacitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.</p> <p>Nach Veröffentlichung der Dossierbewertung des IQWiG (Upadacitinib, Anwendungsgebiet Psoriasis Arthritis) möchte LEO Pharma diesbezüglich Stellung nehmen. LEO Pharma vertreibt aktuell keinen Wirkstoff mit einer Zulassung im Anwendungsgebiet, erwägt aber den Wirkstoff Brodalumab (Handelsname: Kyntheum<sup>®</sup>, angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie in Frage kommt) in diese Richtung weiter zu entwickeln (siehe Beratungsanfrage 2018-B-092). Daher betrifft die Zulassungserweiterung und Dossierbewertung von Upadacitinib die LEO Pharma GmbH.</p>	
<p>Nach Auffassung von LEO Pharma sollten für die bewertete Patientengruppen in Bezug auf den Hautbefund (Endpunkt PASI) keinerlei Einschränkungen in Bezug auf die betroffene Körperoberfläche (BSA) oder in Bezug auf die Schwere der Hautmanifestation (PASI <math>\geq</math> 3) vorgenommen werden. Unabhängig von BSA und PASI sollten alle Patienten in die Bewertung mit aufgenommen werden.</p> <p>Die Hautsymptomatik geht u.a. als Teilaspekt in den Endpunkt MDA ein. Auch wenn hier gemäß Operationalisierung „cut-off“ Werte angegeben werden (BSA <math>\leq</math> 1 oder PASI <math>\leq</math> 3), die suggerieren, dass Ausprägungen unterhalb dieser Schwellenwerte klinisch nicht mehr relevant seien, gilt dies nicht für eine isolierte Betrachtung des</p>	

Stellungnehmer: LEO Pharma

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hautbefundes. Hier sollten unabhängig von Baseline-Charakteristik alle Patienten in die Auswertung eingeschlossen werden, da grundsätzlich auch eine Verschlechterung des Hautbefundes berücksichtigt werden muss. Diese potentielle Verschlechterung kann und muss bei allen Patienten (auch bei PASI / BSA = 0 zu Baseline) beobachtet und analysiert werden.</p> <p>Grundsätzlich ist bei allen antipsoriatisch wirkenden Arzneimittel die Verschlechterung des Hautbefundes (als Nebenwirkung) bekannt. Um diesen Effekt korrekt abbilden zu können, sollten (wie vom IQWiG gefordert, Dossierbewertung A21-15, S.21) alle Patienten mit in die Auswertung einbezogen werden.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Leo

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

## Literaturverzeichnis

## 5.10 Stellungnahme Almirall Hermal GmbH

Datum	25. 05. 2021
Stellungnahme zu	Upadacitinib/Rinvoq - 2021-02-01-D-638
Stellungnahme von	<i>Almirall Hermal GmbH</i>

Stellungnehmer:Almiral Hermal GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Almirall Hermal vertreibt und erforscht Arzneimittel in der Indikation Psoriasis und nimmt zur Nutzenbewertung von <i>Upadacitinib</i> - 2021-02-01-D-638 in der Indikation Psoriasis-Arthritis Stellung.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
s. 23	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Das IQWiG zieht die Auswertungen einiger Responderanalysen nicht heran, da die Relevanzschwelle von mindestens 15 % der Skalenbreite für das jeweilige Instrument für die Endpunkte nicht gegeben sind [1]. Dies betrifft die folgenden Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- HAQ-DI: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des HAQ-DI um <math>\geq 0,35</math> Punkte zu Woche 56 (auf einer Skala von 0 bis 3 Punkten)</li> <li>- FACIT-Fatigue: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des FACIT-Fatigue Gesamtscores um <math>\geq 4</math> Punkte zu Woche 56 (auf einer Skala von 0 bis 52 Punkten)</li> <li>- SF-36: Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung des SF-36 Physical Component Score (PCS) bzw. Mental Component Score (MCS) um jeweils <math>\geq 5</math> Punkte zu Woche 56 (normierte Skala mit einem Minimum von ca. 7 [PCS] bzw. 6 [MCS] und einem Maximum von jeweils ca. 70.</li> <li>-</li> </ul> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p>	siehe vorangegangene Anmerkungen

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die vorgelegten Responderanalysen sind in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p> <p>Die vom pU verwendeten Relevanzschwellen für die Responderanalysen werden im Dossier des pU wie folgt begründet und ihre Verwendung in klinischen Studien bzw. in anderen Bewertungsverfahren wie folgt referenziert:</p> <p>Der HAQ-DI wurde gemäß den Aussagen im Modul 4 bereits in der PsA eingesetzt und in der Frühen Nutzenbewertung in der vorliegenden Indikation vom G-BA in vorherigen Verfahren bereits zur Bewertung herangezogen, ebenso wurde dem pU der HAQ-DI vorab im Beratungsgespräch als geeignet bestätigt [2].</p> <p>Daher ist aus Sicht von Almirall Hermal eine Ablehnung durch das IQWiG nicht sachgerecht. Die Ergebnisse zum HAQ-DI sollten für die Frühe Nutzenbewertung zur Bestimmung des Zusatznutzen herangezogen werden.</p> <p>Der FACIT-Fatigue wurde gemäß den Aussagen im Modul 4 bereits in der Indikation Rheumatoide Arthritis zur Frühen</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nutzenbewertung herangezogen [3]. Es liegen Validierungsdaten auch in Indikation Psoriasis-Arthritis vor [4] und das Instrument wird von internationalen Experten zum Einsatz für Messung der Fatigue bei Psoriasis-Arthritis empfohlen [5]. Folglich ist der FACIT-Fatigue als Instrument prinzipiell geeignet.</p> <p>Daher ist aus Sicht von Almirall Hermal eine Ablehnung durch das IQWiG nicht sachgerecht, vielmehr sollte die Anwendung des Fragebogens in der Indikation Psoriasis-Arthritis im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung geprüft werden und das Ergebnis für die Frühe Nutzenbewertung herangezogen werden.</p> <p>Der SF-36 ist ein generisches Messinstrument, für das der pU eine MID von 2,5-5 angibt, eine MID von 5 sei gemäß den Aussagen im Modul 4 vom G-BA bereits in anderen Verfahren zur Frühen Nutzenbewertung anerkannt worden. Eine weitere Validierung sei durch den pU auf Basis der Studie SELECT-PsA 2 erfolgt.</p> <p>Daher ist aus Sicht von Almirall Hermal das Ergebnis des Endpunktes SF-36 für die Frühe Nutzenbewertung heranzuziehen.</p> <p>Der Schwellenwert von 15% Skalenbreite als Responsekriterium kann eine von verschiedenen Möglichkeiten sein, allerdings nur</p>	

Stellungnehmer: Almirall Hermal GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dann, wenn keine anderen geeigneten Schwellenwerte vorliegen. Liegen Schwellenwerte vor, die sowohl in klinischen Studien Anerkennung finden als auch in verschiedenen Indikationen bereits durch den G-BA im Rahmen einer Frühen Nutzenbewertung anerkannt wurden, sind diese weiterhin heranzuziehen, da sonst Inkonsistenzen in den verschiedenen Verfahren bestehen, die nicht auf Ergebnisse der Studien, sondern nur auf methodologische Einflüsse zurückzuführen sind.	

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021). IQWiG-Berichte – Nr. 1098. Upadacitinib (Psoriasis-Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand 28.04.2021. [Zugriff: 21.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4430/2021-02-01\\_Nutzenbewertung\\_IQWiG\\_Upadacitinib\\_D-638.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4430/2021-02-01_Nutzenbewertung_IQWiG_Upadacitinib_D-638.pdf).
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2021). Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Upadacitinib (RINVOQ®). Modul 4 A: FZur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Stand: 29.01.2021. [Zugriff: 21.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4428/2021-01-29\\_Modul4A\\_Upadacitinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4428/2021-01-29_Modul4A_Upadacitinib.pdf).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020). 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). Vom 16. Juli 2020. [Zugriff: 21.05.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4372/2020-07-16\\_AM-RL-XII\\_Upadacitinib\\_D-509\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4372/2020-07-16_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-509_BAnz.pdf).
4. Chandran V., Bhella S., Schentag C., et al. (2007). Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue scale is valid in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*;66(7):936-9.
5. Mease P. J. (2011). Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis care & research*;63 Suppl 11:S64-85.

**5.11 Stellungnahme Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)PsoNet e.V. – Regionale Psoriasisnetze in DeutschlandNationale Versorgungskonferenz Psoriasis**

Datum	25. Mai 2021
Stellungnahme zu	Upadacitinib bei Psoriasis Arthritis
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.</i> Prof. Andreas Krause (Präsident) Prof. Klaus Krüger (Sprecher der Kommission Pharmakotherapie)

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) ist grundsätzlich bereit, zu wichtigen Fragen der therapeutischen, insbesondere medikamentösen Versorgung von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen wissenschaftliche Stellungnahmen abzugeben. Im vorliegenden Fall geht es um die Bewertung eines möglichen Zusatznutzens des JAK Inhibitors Upadacitinib, allein oder in Kombination mit Methotrexat (Mtx) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA), wenn das Ansprechen auf eine vorausgegangene Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend gewesen ist.</p> <p>Im vorliegenden Fall besteht aus Sicht der DGRh besonderer Bedarf für die Einschätzung durch die Fachgesellschaft, da neben der Bewertung der Studien auch Aspekte der Versorgungssituation und des Versorgungsbedarfs von Patienten mit PsA einer Mitberücksichtigung bedürfen.</p> <p>Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Bewertung unterscheidet zwei Fragestellungen je nach Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten, was dem Vorgehen in den Leitlinien entspricht (1):</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>2. Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapien für die Fragestellung 1 wurden die fünf für die Indikation zugelassenen TNF-Inhibitoren sowie der IL17-Inhibitor Ixekizumab, ggf. in Kombi mit Mtx festgelegt. Für Fragestellung 2 wurde als Vergleichstherapie der Wechsel auf ein anderes bDMARD (obengenannte Substanzen zuzüglich Secukinumab und Ustekinumab) festgelegt, ebenfalls ggf. in Kombi mit Mtx, festgelegt.</p> <p>Für die Fragestellung 2 wurde keine geeignete Studie zur Bewertung vorgelegt, dementsprechend gilt für diese Fragestellung ein Zusatznutzen als nicht belegt, was nachvollziehbar ist. Für die Fragestellung 1 lag die randomisiert kontrollierte Studie SELECT-PsA 1 mit Vergleich Upadacitinib - Adalimumab vor, aus der die 56 Wochen-Daten für eine Teilpopulation zur Bewertung herangezogen wurden. Die Teilpopulation bestand aus 355 mit Upadacitinib (+/- Mtx) und 352 mit Adalimumab</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(+/- Mtx) behandelten Patienten, aus der gesamten Studienpopulation waren Patienten mit nicht zugelassenen Kombinationen (z.B. mit Leflunomid als Kombinationspartner) nicht für die Bewertung verwendet.</p> <p>Bei Betrachtung der Studienergebnisse fällt auf, dass sich ein signifikanter Vorteil von Upadacitinib gegenüber Adalimumab im Rahmen der Studie für eine große Zahl an Endpunkten, so z.B. Anteil der Patienten mit MDA, DAPSA <math>\leq 3.3</math> (entsprechend einer Remission), Anteil der Patienten mit vollständigem Abklingen der Enthesitis (LEI = 0), Anteil der Patienten der Patienten mit Verbesserung des BASDAI <math>\geq 50\%</math> sowie des HAQ-DI <math>\geq 0.35</math> und der physischen und mentalen Komponenten des SF 36, ergab. Dies spricht für einen Wirkvorteil von Upadacitinib in vielen Komponenten des heterogenen Krankheitsgeschehens der PsA. Aus all diesen einzelnen Komponenten schreibt das IQWiG jedoch aus verschiedenen methodischen Gründen nur dem Endpunkt MDA wegen Vorteilen in einer von drei durchgeführten Sensitivitätsanalysen ein zugunsten von Upadacitinib verwertbares Ergebnis zu und entnimmt daraus einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zu Adalimumab.</p> <p>Die übrigen Endpunkte mit signifikantem Vorteil für Upadacitinib wurden zum Teil als "Endpunkte mit ungeeigneten Responsekriterien" gewertet, was daran lag, dass</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht die international übliche Bewertungsgröße der "minimal important difference" (MID) verwendet wurde, sondern eine IQWiG-übliche Response-Schwelle von 15 % Unterschied. Weitere wichtige Parameter wurden nicht bewertet, weil sie dem Studienprotokoll entsprechend nur für die Patienten ausgewertet wurden, bei denen die jeweilige Manifestation zu Studienbeginn vorhanden war (SPARCC, LDI, PASI, BASDI). Hier sollte es aus unserer Sicht möglich sein, Ergebnisse für die gesamte Studienpopulation nachzuliefern und damit eine Auswertung zu ermöglichen. Nicht berücksichtigt wurde im Dossier auch der DAPSA, ein alternativer international bewährter Composite-SCORE zur Ermittlung der Remission (2), bei dem sich ebenfalls in der Studie eine signifikante Überlegenheit von Upadacitinib gezeigt hatte. Hier vermutet das IQWiG möglicherweise einen verzerrenden Einfluß durch das beinhaltete CRP. Ein Hinweis darauf, dass eine solche Verzerrung zugunsten des JAK-Inhibitors im Vergleich zum TNF-Inhibitor vorliegt, ist jedoch in der Literatur nicht belegt, in der Post-hoc-Auswertung der Studie war der Effekt für beide Substanzen gleich.</p> <p>Bezogen auf den potenziellen Nutzen von Upadacitinib für Patienten mit PsA im Versorgungsalltag ist zu beachten, dass es sich um die erste oral applizierte Substanz in der Zweitlinien-Therapie der PsA (also nach konventionellen DMARD) handelt, die in Monotherapie eingesetzt werden kann. Zwar ist mit Tofacitinib ein</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zweiter JAK-Inhibitor für die PsA zugelassen, jedoch nur in Kombi mit Mtx. Orale Applizierbarkeit und Zulassung und gute Wirksamkeit in der Monotherapie zählen in der Therapie entzündlich-rheumatischer Erkrankungen zu den erstrangig genannten Patienten-Präferenzen (3), was sich wiederum vorteilhaft auf die Adhärenz auswirkt.</p> <p>Mittlerweile besteht ein großes Angebot an bDMARD für die Behandlung der PsA, die allerdings durchweg parenteral appliziert werden müssen. Die PsA zeichnet sich durch breites Spektrum möglicher Krankheitsmanifestationen aus, die nicht auf jedes bDMARD in ihrer Gesamtheit optimal ansprechen. Die Studienergebnisse weisen aus, dass Upadacitinib tatsächlich auf alle diese Manifestationen eine sehr gute Wirkung hat.</p> <p>Schließlich wird eine weitere Therapieoption mit einem von den bDMARD unterschiedlichen Wirkmechanismus auch deshalb benötigt, weil bei einer Reihe von Patienten sämtliche bDMARD-Optionen ausgeschöpft sind, und der unterschiedliche Wirkmechanismus dennoch eine gute Chance auf einen erfolgreichen Einsatz eröffnet.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammengefasst sehen wir aufgrund der Studienergebnisse der SELECT-PsA 1-Studie einen Zusatznutzen für Upadacitinib im Vergleich zu Adalimumab, der mit der Bewertung "Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen" nicht ganz adäquat bewertet ist. Weiterhin halten wir aus den geschilderten versorgungsspezifischen Gründen Upadacitinib für eine wertvolle Bereicherung der Behandlungsmöglichkeiten der Psoriasis-Arthritis.</p>	<p>Es zeigen sich sowohl in der Endpunktkategorie der Morbidität als auch der Lebensqualität statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Upadacitinib gegenüber Adalimumab. In der Endpunktkategorie der Nebenwirkungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.</p> <p>Die positiven Effekte von Upadacitinib insbesondere auf die minimale Krankheitsaktivität, die Remission, den körperlichen Funktionsstatus und den Gesundheitszustand sowie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität werden im Ausmaß als beträchtlich bewertet. Insgesamt verbleiben jedoch Unsicherheiten, da das Verzerrungspotential vieler Ergebnisse auf Endpunktebene als hoch angesehen wird.</p> <p>In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Upadacitinib gegenüber Adalimumab bei Erwachsenen mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, festgestellt.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A et al. (2020) EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 79: 700 - 712.
2. Coates LC, Nash P, Kvien TK et al. (2020) Comparison of remission and low disease activity states with DAPSA, MDA and VLDA in a clinical trial setting in psoriatic arthritis patients: 2-year results from the FUTURE 2 study. *Semin Arthritis Rheum* 50: 709 - 718.
3. Alten R, Krüger K, Rellecke J et al. (2016) Examining patient preferences in the treatment of rheumatoid arthritis using a discrete-choice approach. *Pat Prefer Adher* 10: 2217 - 2228.

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Upadacitinib**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 7. Juni 2021

von 10.40 Uhr bis 11.48 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Claes  
Herr Dr. Götz  
Frau Dr. Sternberg  
Frau Gaupel

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

Frau Dr. Mülller  
Herr Lied

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

Herr Dr. Russ  
Herr Höllrich

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

Herr Huber  
Frau Hohmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Stein  
Herr Dr. Rode-Kluge

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

Herr Dr. Dombrowsky  
Herr Dr. Kumke

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh):**

Herr Prof. Dr. Krüger

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG):**

Herr Prof. Dr. Augustin

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

Herr Dr. Macheleidt (nicht zugeschaltet)  
Frau Dr. Link

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

Herr Dr. Ocker  
Herr Dr. Dykukha

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:40 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir sind im Stellungnahmeverfahren in der mündlichen Anhörung zu Upadacitinib – es ist jetzt die zweite Anhörung für heute, bezogen auf diesen Wirkstoff – zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDS unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. April dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben der pharmazeutische Unternehmer AbbVie, die Deutsche Dermatologische Gesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Novartis Pharma, Lilly Deutschland, Bristol-Myers Squibb, Amgen, UCB Pharma, LEO Pharma, Almirall Hermal und der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Auch wenn es müßig ist, hier die obligatorische Anwesenheitskontrolle für das Wortprotokoll: Von AbbVie sind anwesend Frau Dr. Claes, Herr Dr. Götz, Frau Dr. Sternberg und Frau Dr. Gaupel, von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie Herr Professor Dr. Krüger, von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft Herr Professor Dr. Augustin, von Novartis Frau Dr. Müller und Herr Lied, von Lilly Herr Dr. Russ und Herr Höllrich, von Bristol Herr Huber und Frau Hohmann, von Amgen Frau Stein und Herr Dr. Rode-Kluge, von UCB Herr Dr. Dombrowsky und Herr Dr. Kumke, von LEO Herr Dr. Macheleidt

(Frau Dr. Link (LEO): Den bitte ich zu entschuldigen!)

– okay –, aber die Frau Link ist da, von Almirall Herr Dr. Ocker und Herr Dr. Dykukha sowie für den Verband forschender Arzneimittelhersteller Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich wie schon bei der vorherigen Anhörung dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung des IQWiG oder sonstige Fragestellungen einzugehen. Hier werden wir sicher ein bisschen länger brauchen als vorhin. Machen Sie das wieder, Frau Claes, oder ist die Verteilung verändert?

**Frau Dr. Claes (AbbVie):** Genau, das würde ich wieder übernehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Bitte schön, Frau Claes, Sie haben das Wort.

**Frau Dr. Claes (AbbVie):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ein Hallo in die Runde! Da sich unsere Zusammensetzung zu vorhin ein bisschen geändert hat, würde ich gern eine kurze Vorstellungsrunde machen. Ich hoffe, das passt für Sie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. Die Frau Sternberg kennen wir noch nicht.

**Frau Dr. Claes (AbbVie):** Den Konrad kennen Sie auch nicht. Die vordere Reihe haben wir ausgetauscht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay.

**Frau Dr. Claes (AbbVie):** Mein Name ist Anne-Kathrin Claes. Ich leite bei AbbVie das Nutzendossierteam rund um die immunologischen Arzneimittel im Bereich Marktzugang. – Ich gebe weiter an Frau Dr. Gaupel.

**Frau Dr. Gaupel (AbbVie):** Vielen Dank, Anne. – Ann-Christin Gaupel ist mein Name. Ich bin ebenfalls zuständig für das Nutzendossier von Upadacitinib in der Psoriasis-Arthritis. – Damit gebe ich weiter an meine Kollegin Frau Dr. Sternberg.

**Frau Dr. Sternberg (AbbVie):** Danke, Ann-Christin. – Schönen guten Tag! Ich bin Kati Sternberg. Ich bin Statistikerin bei AbbVie. Ich leite die Gruppe Statistik in der Nutzenbewertung und bin zuständig für alle statistischen und methodischen Fragen in der Psoriasis-Arthritis. – Vielen Dank. Damit gebe ich weiter an meinen Kollegen Dr. Götz.

**Herr Dr. Götz (AbbVie):** Vielen Dank. – Guten Morgen! Mein Name ist Konrad Götz. Ich bin verantwortlich für die medizinischen Inhalte des vorgelegten Nutzendossiers. – Ich gebe zurück an Frau Dr. Claes.

**Frau Dr. Claes (AbbVie):** Danke dir. – Zurück zu Upadacitinib und die Psoriasis-Arthritis, die eine heterogene, multifaktorielle Erkrankung ist, bei der vor allem die peripheren Gelenke, Sehnen und Bandstrukturen, aber auch die Haut der Patienten betroffen sind. Mit Upadacitinib profitieren die Patienten von einem Medikament, das einen Zusatznutzen sowohl in der Remission als auch über verschiedene Krankheitsmanifestationen hinweg und der Lebensqualität mitbringt. Die Patienten erreichen erstmals nicht nur statistisch signifikant höhere Remissionsraten, sondern auch statistisch signifikant höhere Ansprechraten, beispielsweise mit Bezug auf die Gelenke, die Haut und den Funktionsstatus, nicht zu vergessen die Lebensqualität.

Den Zusatznutzen stützen wir dabei auf die Ergebnisse einer direkt vergleichenden Studie, der SELECT-PsA 1, in der wir die Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab verglichen haben. Auf Basis dieser zahlreichen Vorteile von Upadacitinib, insbesondere in wesentlichen Therapiezielen, nämlich dem Erreichen der Remission und der Verbesserung der Lebensqualität, ist die Ableitung eines Hinweises auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Biologika-naiven Patienten gerechtfertigt.

Worin genau zeigt sich dieser Nutzen bei den Patienten im Speziellen? Die Patienten leiden unter starken Schmerzen, der zunehmenden Einschränkung ihrer Beweglichkeit, auch dem äußeren Erscheinungsbild der Haut. Dass dies drastische negative Auswirkungen auf sämtliche Lebensbereiche, nicht zu vergessen den Berufsalltag, aber auch die Lebensqualität hat, kann man sich sehr gut vorstellen.

Upadacitinib gibt den Patienten eine ganz neue Therapieperspektive. Sie erzielen mit Upadacitinib sehr hohe Remissionsraten. Was bedeutet dieses sehr wichtige Therapieziel? Beispielsweise gehen die Entzündungen so stark zurück, dass die Betroffenen nahezu keine Schmerzen oder druckempfindliche Gelenke mehr haben. Auch die Rückenschmerzen lassen nach. Sehnenentzündungen klingen ab. Die Leute sind wieder in der Lage, morgens – ganz banal – schmerzfrei aus dem Bett zu kommen und die Treppe hinunterzugehen. Sie sind wieder mobil, können den einfachen Alltäglichkeiten wieder nachgehen, die vorher nicht mehr möglich waren. Auch juckt und schuppt die Haut nicht mehr. Insgesamt erleben die Patienten zudem eine enorme Verbesserung ihrer Lebensqualität. Die Behandlung mit Upadacitinib

bedeutet für die Patienten daher nicht nur eine signifikante Besserung eines einzelnen Aspekts ihrer Erkrankung, sondern wirklich eine umfassende Linderung ihrer Krankheitslast.

Damit kommen wir zum Ende: Upadacitinib zeigt wirklich umfassende Vorteile bei der Remission, bei den Gelenken, den Sehnen, der Haut, der Lebensqualität. Maßgeblich sind dabei insbesondere die Wirksamkeitsdaten zur Remission und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die sich in den wesentlichen Therapiezielen widerspiegeln.

Auf diese Datenbasis lässt sich für Upadacitinib ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Biologika-naiven Patienten ableiten. Damit freuen wir uns auf die Diskussion mit Ihnen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für diese Einführung, Frau Claes. – Dann würde ich sofort die Fragerunde eröffnen. Frau Engelhardt, bitte schön.

**Frau Dr. Engelhardt:** Guten Tag! Wir haben eine Frage sowohl an den pU als auch an die Kliniker, was die beiden Instrumente DAPSA und PASDAS betrifft. Wir bitten Sie, auszuführen, warum diese beiden Instrumente über den MDA-Score – Minimal Disease Activity – hinaus einen Mehrwert bringen.

An die Kliniker hätten wir die Frage, inwieweit sie diese Instrumente in der Klinik einsetzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Engelhardt. – Beginnen wir zunächst mit dem pharmazeutischen Unternehmer. Frau Gaupel, bitte.

**Frau Dr. Gaupel (AbbVie):** DAPSA, PASDAS und MDA, das sind Endpunkte, die zur Messung der Krankheitsaktivität geeignet sind. Insbesondere der DAPSA und auch der MDA werden im Treat-to-Target-Konzept für die Messung des Therapieziels empfohlen, und das ist die Remission. Da die PsA eine sehr heterogene Erkrankung ist, ist es wahrscheinlich, dass verschiedene Messinstrumente dafür verwendet werden können. Genauso wie hier die verschiedenen Messinstrumente der Remission von dem Treat-to-Target-Konzept empfohlen werden, also DAPSA und auch der MDA, verwenden auch wir diese Messinstrumente, um einen Zusatznutzen auf dem Gebiet der Remission abzuleiten. Hier sehen wir, dass im Ganzen Upadacitinib zu sehr hohen Remissionsraten führt, aber erstmalig in der Nutzenbewertung einen Vorteil zeigt und wir anhand dessen einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wir machen weiter mit Herrn Augustin zum zweiten Teil der Frage: Inwieweit werden diese Messinstrumente in der klinischen Praxis eingesetzt und sind dort relevant?

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Danke schön. – Zunächst einmal ist es völlig richtig, dass die Psoriasis-Arthritis eine sehr facettenreiche Erkrankung ist, bei der individuell unterschiedliche Beschwerdebilder und damit auch Therapieziele des Patienten notwendig werden. Insofern setzen wir in der größeren Breite die Outcome-Instrumente inklusive derjenigen, die eben genannt wurden, ein. Das Ziel der Minimal Disease Activity ist gleichermaßen eines, das beim Einzelnen unterschiedliche Therapieziele als Ausgangspunkt und im Verlauf beinhaltet. Aber wir gehen bei jedem Patienten her und messen diese Breite der Instrumente, die wir im Übrigen von den Rheumatologen übernommen haben, auch das Prinzip des Treat-to-Target, das eher von der rheumatoiden Arthritis kommt, das hier aber Anwendung findet. Ziel ist auf

jeden Fall, die MDA - die Minimal Disease Activity - individuell so weit wie möglich zu dämpfen, mit diesem Riesenzugewinn an Lebensqualität.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Augustin. – Herr Professor Krüger, Ergänzung?

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh):** Wir sind heute bei der Psoriasis-Arthritis zum Glück insofern im Vergleich zu früher einen erheblichen Schritt weiter, als damals die Messinstrumente der RA, obwohl nicht tauglich, übertragen wurden, wie das in Studien zum Teil immer noch der Fall ist. Man liest immer noch vom DAS28 oder von der ACR-Response. Im klinischen Alltag ist das nicht der Fall. Da ist es tatsächlich so, dass wir mittlerweile vermehrt die MDA einsetzen. Aber es beginnt sich der DAPSA mehr durchzusetzen und wird vermehrt verwendet. Beim PASDAS ist das eigentlich nicht der Fall. Das ist ein Instrument, das natürlich auch validiert ist, aber umständlicher zu handhaben und für die Praxis deswegen nicht tauglich. Aber das braucht man im Prinzip auch nicht. Wenn man MDA und DAPSA hat, hat man, glaube ich, die Krankheit ganz gut erfasst. Beide werden in etwa gleich häufig verwendet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Krüger. – Herr Kaiser ergänzend dazu, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich würde mich erst einmal auf diesen Sachverhalt konzentrieren. Ich habe noch zwei andere Punkte, aber dazu melde ich mich nachher noch einmal. – Wenn wir jetzt zwischen dem PASDAS und DAPSA unterscheiden, dann ist der DAPSA das, was aus klinischer Sicht etwas ist, was sinnvollerweise angewandt wird, wenn ich Sie, Herr Krüger, richtig verstanden habe, und neben dem MDA zunehmend regelhaft angewendet wird. Es ist so – das war ein wesentlicher Punkt bei unserer Dossierbewertung –: Es gibt eine sehr starke Überlappung der Instrumente. Mich interessieren in diesem Zusammenhang zwei Punkte, die als Fragen sowohl an Sie als auch an den pharmazeutischen Unternehmer gehen. Der eine Punkt ist: Könnten Sie aus klinischer Sicht beurteilen, wo keine Überlappung zwischen dem DAPSA und dem MDA besteht, also was der klinische zusätzliche Gewinn einer Beurteilung nach dem DAPSA gegenüber dem MDA ist? – Das ist die eine Frage.

Der zweite Punkt ist: In dem DAPSA steckt eine Veränderung der Entzündungsparameter, des CRP, drin, was im MDA so nicht der Fall ist. Das ist eine große Diskussion auch im Bereich der rheumatoiden Arthritis, also inwiefern man solche Instrumente nutzen sollte, ob die nicht bedingt sind, mögliche Veränderungen ganz primär durch Laborveränderung, aber nicht durch klinische Veränderung zu zeigen. Insofern ist meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Haben Sie und wenn nicht, können Sie Auswertungen zum DAPSA ohne das Kriterium CRP ergänzend darstellen? Denn dann sieht man, ob die CRP-Veränderung überhaupt eine Auswirkung bezüglich der Veränderung im DAPSA hat.

Das sind meine beiden Fragen. Die eine ist: Wo überlappen sich DAPSA und MDA aus klinischer Sicht nicht? Die zweite Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer: Gibt es Auswertungen ohne CRP? Ist das möglich?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Kaiser. – Dann fangen wir mit Herrn Krüger an.

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh):** Im Grunde haben Sie es schon genannt. Wir haben beim DAPSA einen Entzündungsparameter dabei. Das Problem der Wertigkeit der Entzündungsparameter

liegt nicht in den Entzündungsparametern und der Krankheit an sich, sondern das kam auf durch die Tatsache, dass durch bestimmte Therapieprinzipien der Entzündungsparameter eliminiert wird, ohne dass vielleicht der entsprechende klinische Effekt mit dabei ist. Das ist aber richtig eindrucksvoll bewiesen nur für die Interleukin-6-Rezeptor-Inhibitoren. Da ist es ein ganz klarer Sachverhalt, dass man sich nicht nur Parameter mit CRP anschauen sollte, sondern auch welche, wo das CRP nicht mehr dabei ist, um die tatsächliche Wirksamkeit herauszubekommen. Das ist bisher bei den JAK-Inhibitoren nicht so klar der Fall. Es ist nicht in ähnlicher Weise gezeigt worden, dass sozusagen das CRP durch die Therapie verfälscht wird, außer natürlich, dass es zurückgeht, weil der klinische Effekt da ist. Das ist ja erwünscht. Insofern hat das CRP durchaus für uns einen Wert, bei der Psoriasis-Arthritis zugegebenermaßen etwas weniger als bei der rheumatoiden Arthritis, weil wir relativ viele Patienten haben, die laborchemisch gar nicht so richtig Entzündungsparameter entwickeln. Da betrifft es eine Subgruppe von Patienten, aber für die ist das CRP ein wichtiger Parameter.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Krüger. – Herr Kaiser hat eine Nachfrage.

**Herr Dr. Kaiser:** Vielen Dank, Herr Krüger. Wenn das CRP im Bereich der Psoriasis-Arthritis eine untergeordnete Bedeutung im Vergleich zur rheumatoiden Arthritis hat, dann wäre auch eine potenzielle Verfälschung in diesem Gesamtinstrument nicht so stark. Das ist dann auch nicht so ein Problem. Aber wenn ich Sie richtig verstanden habe, bestehen die Nichtüberlappung – so nenne ich es jetzt einmal – und der zusätzliche Wert aus Ihrer Sicht ganz primär in der ergänzenden Betrachtung oder der zusätzlichen Betrachtung der Entzündungsparameter, nicht an zusätzlichen klinischen Parametern.

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh):** Vordergründig ist in jedem Fall der Unterschied mit CRP/ohne CRP das Wichtigste.

(Herr Dr. Kaiser: Okay, danke!)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Augustin, Ergänzung oder d'accord?

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** D'accord auf jeden Fall mit dem, was Herr Krüger gesagt hat. Ergänzung, dass wir in der Tat bei denjenigen Patienten, die wir in der Dermatologie mit Psoriasis-Arthritis sehen, einen sehr hohen Anteil mit starkem Hautbefall und meist normalem CRP-Wert haben, sodass CRP als Surrogat für uns keine so große Bedeutung hat und auch nicht Teil unserer Bemessung der Minimal Disease Activity darstellt. Bei einer Subgruppe mag es sein, aber der wichtige Biomarker, wenn Sie so wollen, den wir haben, ist die Entzündung an der Haut und der Score dazu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Gaupel für den Teil der Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, bitte schön.

**Frau Dr. Gaupel (AbbVie):** Um das vielleicht kurz zusammenzufassen: Der DAPSA ist ein unidimensionaler Score im Vergleich zum MDA, der ein multidimensionaler Score ist, wo auch noch andere Komponenten einfließen, die für die Patienten mit Psoriasis-Arthritis relevant sind. Momentan gibt es Diskussionen, welcher Score für die Psoriasis-Arthritis geeigneter ist, ob es eher der unidimensionale Score ist oder der multidimensionale. Zum Beispiel werden bei einem eher multidimensionalen Score Effekte maskiert oder von anderen Einzelkomponenten überwogen werden.

Ich möchte vorwiegend Stellung nehmen zu dem Laborparameter, dem CRP. Hier ist es so, dass wir eine Analyse der Einzelkomponente vorliegen haben, des CRP alleine. Wir sehen, dass der CRP-Wert sowohl unter der Behandlung mit Adalimumab als auch unter der Behandlung mit Upadacitinib sinkt. Das tut er allerdings im gleichen Maße. Wenn wir uns die Veränderung von Woche 56 zu Studienbeginn anschauen, können wir keinen Unterschied zwischen Upadacitinib und Adalimumab detektieren. Das zeigt, dass die Überlegenheit von Upadacitinib nicht vom CRP-Wert getrieben ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Gaupel. – Frage an Frau Engelhardt: Ist Ihre Frage damit beantwortet?

**Frau Dr. Engelhardt:** Ich hätte gerne konkret herausgearbeitet: Das Treat-to-Target sei Ihr Ziel, haben Sie gesagt. Da legen Sie die Remission zugrunde. Wir haben verstanden, dass die auf jeden Fall mit dem DAPSA messbar ist. Nennt man das beim MDA wirklich auch Remission? Wir haben das so verstanden, dass das eher die minimale Krankheitsaktivität ist. Oder ist es so, dass Sie bei Treat-to-Target sagen: Die minimale Krankheitsaktivität ist eher Target? – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Engelhardt. – Herr Krüger.

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh):** Es ist richtig, dass man, wenn man die Remission als Begriff genauso verwendet wie bei der rheumatoiden Arthritis und als Kernziel des Treat-to-Target-Prinzips ansieht, diese mit dem DAPSA etwas besser erfassen kann. Da ist sie klar definiert. Die MDA hat ursprünglich, als sie entwickelt wurde, nicht den Zusammenhang Remission/Treat-to-Target im Sinn gehabt, sondern das, was der Begriff sagt, nämlich minimale Krankheitsaktivität für den Patienten. Es gibt noch die verschärfte Form: keine Krankheitsaktivität mehr für den Patienten. Das könnte man theoretisch mit Remission gleichsetzen. Aber rein begrifflich, wenn man das analog zur rheumatoiden Arthritis sieht, würde der DAPSA dieses Kriterium erfassen und damit tatsächlich vielleicht das bessere Instrument für das Treat-to-Target-Prinzip sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Krüger. – Herr Augustin, Haken dran oder Ergänzung?

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh):** Ergänzung insofern, als wir bislang bei der Psoriasis-Arthritis nicht davon ausgehen, dass eine complete remission und eine Abwesenheit jeglicher Entzündungs- und Krankheitssymptome ein realistisches Ziel in der Versorgung ist, sondern eine Näherung daran. Wir haben diese Diskussion oft geführt mit der Frage allein zu der Haut: Muss es ein PASI 100 sein, das Fehlen jeglicher Läsion, oder ist PASI 90 nicht ein angemessenes Ziel? Letzteres verstehen wir international so und haben darüber auch einen europäischen Konsensus. Wenn man diese Komponente in die Minimal-Disease-Activity-Konzeptionen einfasst, ist es auch da so, dass Minimum nicht heißt: null und nichtig, sondern die Aktivität so weit reduziert, dass praktisch ein normales Leben möglich ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Okay, Frau Engelhardt?

(Frau Dr. Engelhardt: Herzlichen Dank!)

Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Die Endpunkte treiben uns etwas um. Dazu habe ich eine klare Frage an die Kliniker. Ich habe eben richtig vernommen: Der DAS28 spielt keine Rolle bei der Psoriasis-Arthritis? – Okay. Was ist mit dem ASDAS? Der ist auch vom pharmazeutischen Unternehmer eingereicht worden. Spielt der in der klinischen Praxis eine Rolle?

Dann möchte ich zusammenfassen: Der PASDAS ist in der klinischen Praxis untergeordnet; ist das auch richtig? – Okay.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, – Dann fangen wir wieder mit Herrn Krüger an.

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh):** DAS28, ganz klar: Den findet man noch in Studien, weil er ursprünglich zum Beispiel von der FDA mangels besserer Ziele als Therapieziel vorgegeben war. Aber der sollte jetzt, da wir bessere Instrumente zur Verfügung haben, allmählich auch aus Studien verschwinden, im wirklichen Leben natürlich erst recht, weil es im Prinzip außer der Bequemlichkeit, dass man den seit Jahrzehnten gewöhnt ist, eigentlich keinen guten Grund gibt, den für ein so heterogenes Krankheitsbild wie die Psoriasis-Arthritis zu verwenden, weil da viele Krankheitskomponenten überhaupt nicht abgebildet werden. Das sollte Vergangenheit sein.

Sie haben jetzt ASDAS und PASDAS genannt. Das klingt ähnlich, aber hat unterschiedliche Bedeutung. Der ASDAS ist in der Tat ein gutes Instrument, was die ankylosierende Spondylitis oder die axiale Spondyloarthritis betrifft. Den bemühen wir uns zunehmend im Alltag einzusetzen. Beim PASDAS ist das – das haben wir am Anfang schon gesagt – nicht der Fall, weil er etwas beschwerlich durchzuführen ist, eigentlich im Praxisalltag zu kompliziert ist und wir mit dem DAPSA eine Alternative haben, die deutlich einfacher ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Krüger. – Herr Augustin, okay?

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Nur Zustimmung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Bickel, ist es jetzt klar?

**Frau Bickel:** Ja. – Ich habe noch eine Frage. Bei dem ASDAS ist auch CRP mit beinhaltet. Da wird dasselbe gelten, was Sie eben zum DAPSA ausgeführt haben.

(Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh): Richtig!)

– Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser, bitte schön, mit Ihren weiteren Fragen.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich habe jetzt noch etwas Zusätzliches, und zu ASDAS habe ich eine Nachfrage. Sie haben gerade beschrieben, dass das bei der axialen Spondyloarthritis primär entwickelt wurde. Das ist ähnlich mit dem BASDAI, der regelhaft in den Psoriasis-Arthritis-Studien verwendet wird, auch in den Nutzenbewertungen in vergangenen Verfahren schon herangezogen wurde, auch aus unserer Sicht relevant in den verschiedenen Verfahren beschrieben. Man muss ein bisschen aufpassen, dass man nicht für ähnliche Sachverhalte in den Studien oder auch für eine Interpretation 144 Instrumente benutzt. Wenn Sie jetzt die Situation haben, dass Sie den BASDAI und den ASDAS vor sich haben: Was ist aus Ihrer Sicht inhaltlich klinisch besser geeignet?

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh):** Wir reden hier natürlich von zwei verschiedenen Krankheitskomplexen. Bei Psoriasis-Arthritis haben wir eine andere Situation. Wir haben zwar auch eine Achsenskelettbeteiligung, aber das ist eine Beteiligung von vielen, während bei der axialen Spondyloarthritis das die zentrale Krankheitskomponente ist. Da ist der BASDAI als zentrales Argument zu eindimensional. Der ist rein patientenbezogen, beruht ausschließlich auf der Einschätzung des Patienten, hat Komponenten drin, die auch bei Nichterkrankung relevant sein können, das heißt, zum Beispiel bei Schmerzproblemen finden wir oft einen hohen BASDAI. Für diese Erkrankung brauchen wir tatsächlich ein komplexeres Instrument. Bei der Psoriasis-Arthritis ist das eine von vielen Komponenten, die noch dazu nur einen relativ kleinen Teil der Patienten betrifft, vielleicht – korrigieren Sie mich, Herr Augustin – 20, 30 Prozent. Da haben wir eine ganze Reihe von Messinstrumenten. Da ist es ein guter Kompromiss, für die Komponente axiale Manifestation den BASDAI noch zu verwenden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Krüger. – Herr Augustin, zur Ergänzung.

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Wunderbar, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Vielen Dank. – Man sieht es auch an der Studie. Es sind ungefähr ein Drittel der Patientinnen und Patienten, die die „spondyle“ axiale Beteiligung haben. Meine Frage ging primär, ob man statt des BASDAI eher den ASDAS nehmen würde. – Aber das würde man eher nicht machen, sondern man würde bei dem BASDAI bleiben.

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh):** Das würde sozusagen zu extrem sein, was auch den Zeitaufwand betrifft.

**Herr Dr. Kaiser:** Gut, vielen Dank. – Dann komme ich zu den zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Die erste betrifft den BASDAI. Es ist so, dass in unserer Bewertung beschrieben wurde, und Sie haben in Ihrer Stellungnahme mit entsprechenden Auswertungen darauf reagiert, dass es aus unserer Sicht problematisch ist – das haben wir auch in vorhergehenden Verfahren schon so beschrieben und ist in den Nutzenbewertungen und Beschlüssen des G-BA so umgesetzt worden –, die Auswertungen auf Teilpopulationen zu beschränken, die einen bestimmten Ausgangswert haben. Sie haben, wie gesagt, entsprechende Auswertungen nachgereicht, was man auch mit Mittelwertveränderungen über die gesamte Population machen kann. Das haben Sie nur nicht für den BASDAI gemacht. Beim BASDAI haben Sie Folgendes gemacht. Da haben Sie für die Population, die keine axiale Beteiligung hat, die Mittelwertdifferenz gemacht, und dann haben Sie zusätzlich für die Gesamtpopulation die 50-Prozent-Veränderung gemacht. Es fehlt also nach wie vor für die Gesamtpopulation, also sowohl die zu Beginn Betroffenen als auch die zu Beginn nicht Betroffenen, die Mittelwertveränderung, ganz im Gegensatz zu den anderen Instrumenten, wo Sie die entsprechenden Daten nachgeliefert haben. Können Sie mir das erklären?

Die zweite Frage ist ein bisschen komplexer; deswegen stelle ich sie erst einmal zurück.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte die erste Frage beantworten?  
– Frau Sternberg.

**Frau Dr. Sternberg (AbbVie):** Diese Frage beantworte ich gern. Wir haben uns hier an die Spezifizierung gehalten, das heißt, hier war unser Endpunkt, den wir untersuchen, der BASDAI50. Von daher haben wir diesen auch für die Gesamtpopulation dargestellt und sehen hier über die Gesamtpopulation eine Veränderung im BASDAI50. Somit haben wir insgesamt eine signifikante Überlegenheit von Upadacitinib für Patienten, die eine axiale Beteiligung haben. Wir haben uns angeschaut, wie das bei Patienten ist, die keine axiale Beteiligung haben. Auch da sehen wir eine Verbesserung, aber keine Signifikanz. Somit konnten wir schlussfolgern, dass wir tatsächlich eine Verbesserung für die axial beeinträchtigten Patienten haben, zumindest keine Verschlechterung für alle anderen Patienten, sodass wir insgesamt schlussfolgern konnten, dass für die Gesamtpopulation ein Zusatznutzen auch bei der axialen Beteiligung zu finden ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Das ist für mich keine wirkliche Erklärung; denn Sie haben eine ähnliche Situation bei den anderen Instrumenten und sind da anders vorgegangen: mit Vorabdefinition. Die konkrete Frage: Können Sie die Veränderung der Mittelwertdifferenzen für die Gesamtpopulation noch nachreichen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Sternberg.

**Frau Dr. Sternberg (AbbVie):** Das können wir natürlich nachreichen. Das ist kein Problem.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Herr Kaiser, der komplexere Teil Ihrer Frage.

**Herr Dr. Kaiser:** Der komplexere Teil ist insofern nicht ganz unerheblich, als er sich auf die Aussagesicherheit von Endpunkten bezieht. Das ist eine methodisch-statistische Sache. Es geht um Folgendes: Es ist in Studien normal, und man will das möglichst weit verhindern, aber es tritt nichtsdestotrotz auf, dass zu bestimmten Zeitpunkten für bestimmte Instrumente keine Werte vorliegen, also das Fehlen von Werten. Die Frage ist, wie man mit diesem Fehlen von Werten umgeht. Sie haben in Ihrem statistischen Analyseplan als primäre Analyse definiert, dass Sie fehlende Informationen zum Beispiel für binäre Endpunkte, die Auswertung zu der minimalen Krankheitsaktivität, als Nonresponder werten. Das haben Sie auch so vorgelegt. Das ist so weit so gut. Jetzt geht es um die sogenannten Sensibilitätsanalysen, also die Frage, ob andere methodische Berücksichtigungen dieses Fehlens von Werten zeigen, dass das Ergebnis insgesamt robust ist. Denn wenn da sehr starke Abweichungen bis hin zu fast einer Effekturnkehr entstehen würden, kann man nicht von einem robusten Ergebnis sprechen. Das ist der Ausgangspunkt.

Jetzt haben Sie sowohl im Dossier als auch in den Stellungnahmen beschrieben, dass Sie als Methode die sogenannte multiple Imputation verwendet haben, und Sie haben beschrieben, dass das in Ihrem statistischen Analyseplan vorab definiert worden wäre. Das finde ich dort nicht. Das Einzige, was ich zum Thema multiple Imputation im statistischen Analyseplan finde, ist, dass Sie eine sogenannte Tipping-Point-Analyse auf dieser Basis durchführen wollen. Das bedeutet, Sie wollen mit verschiedenen Annahmen, zum einen Annahmen, die davon ausgehen, dass die Werte zufällig fehlen, aber auch Annahmen, dass die Werte nicht zufällig fehlen – das ist genau das, was eine Verzerrung hineinbringen kann –, im Grunde genommen damit prüfen, wo der sogenannte Kippunkt, also der Tipping-Point, ist. Also: Ab welcher

Annahme kann man eigentlich nicht mehr von einem robusten Ergebnis ausgehen? Das ist das, was dahintersteckt.

In dem statistischen Analyseplan haben Sie das nur auf kontinuierliche Endpunkte bezogen, ganz spezifisch sogar nur auf die kontinuierliche Auswertung zum HAQ-DI. Insofern meine ganz konkrete Frage: Auf welcher Seite in welchem Kapitel des statistischen Analyseplans steht, dass das, was Sie im Dossier gemacht haben, die multiple Imputation, so wie Sie sie gemacht haben, auch für binäre Endpunkte vorab geplant war? Das ist meine konkrete Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kaiser. – Wer möchte von AbbVie antworten? – Frau Dr. Sternberg.

**Frau Dr. Sternberg (AbbVie):** Da haben Sie natürlich recht. Die multiple Imputation war nur für die Tipping-Point-Analyse präspezifiziert. Allerdings versuchen wir uns natürlich weitestgehend an die präspezifizierbaren Methoden zu halten, wenden das aber auf die Anforderungen des G-BA und des IQWiG an und haben deshalb entsprechend die multiple Imputation gewählt.

Auf der anderen Seite haben wir in alten Dossiers gesehen, auch bei der Psoriasis-Arthritis, dass dort die multiple Imputation genutzt wurde, akzeptiert wurde und tatsächlich auch als Hauptanalyse genutzt wurde und auf deren Basis sogar ein Zusatznutzen abgeleitet wurde. Von daher, finden wir, ist das eine adäquate Informationsmethode. Wir haben hier zwei verschiedene Imputationsmethoden; Sie haben es schon erwähnt. Beide basieren auf komplett unterschiedlichen Annahmen. Wir haben auch gesehen, dass wir trotz der unterschiedlichen Annahmen konsistente Ergebnisse über viele Endpunkte hinweg haben und speziell bei der Remission und auch bei der Lebensqualität insgesamt sogar einen beträchtlichen Zusatznutzen, sogar mit dem Hinweis: wegen der Konsistenz dieser Methoden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich darf das zusammenfassen. Es ist also nicht so, dass das, was Sie jetzt gemacht haben, tatsächlich im statistischen Analyseplan vorab definiert war. Vielmehr war im statistischen Analyseplan vorab definiert, dass Sie für kontinuierliche Endpunkte eine Tipping-Point-Analyse machen. So wie Sie es durchgeführt haben – vielleicht können Sie dazu gleich noch etwas sagen –, war es nicht der Gegenstand, wie es im statistischen Analyseplan war, sondern nur das Thema multiple Imputation als solche, aber nicht die konkrete Vorgehensweise. – Sie nicken. Insofern kann man da wirklich nicht von „vorab definiert“ sprechen, so wie Sie es beschrieben haben. Die multiple Imputation ist in vergangenen Verfahren herangezogen worden; da haben Sie recht. Jetzt muss man sich natürlich fragen, ob dann die zugrundeliegenden Annahmen oder die Situation nicht zu einem Problem führen. Denn hier entsteht das Problem, dass Sie durch die multiple Imputation sogar noch den Effekt verstärken. Das heißt, das kann keine Analyse sein, die zu einer Robustheitsanalyse führt. Sie produzieren durch das Fehlen der Werte quasi noch mehr positive Ergebnisse für das neue Arzneimittel.

Es gibt andere Imputationsmethoden, die auch in vergangenen Verfahren verwendet wurden. Letztendlich müssen wir das nicht noch weiter austauschen. Vielmehr ist der entscheidende Punkt: Das ist nicht vorab definiert worden, sondern Sie haben eine von mehreren möglichen Methoden genommen. Das, was Sie gemacht haben, entspricht dann wiederum nicht dem, wie Sie es im Analyseplan für andere Endpunkte geplant hatten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kaiser. – Frau Bickel, ergänzend dazu.

**Frau Bickel:** Weil Sie gerade an den pharmazeutischen Unternehmer gerichtet sagten, die multiple Imputation ist schon in einem anderen Psoriasis-Arthritis-Verfahren angewandt worden: Vielleicht könnten Sie sagen, welches das war. Ich habe es gerade nicht vor Augen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Pharmazeutischer Unternehmer, bitte. – Frau Sternberg.

**Frau Dr. Sternberg (AbbVie):** Vielleicht zunächst an Frau Bickel gerichtet: Das war Secukinumab in der Psoriasis-Arthritis, wo die multiple Imputation benutzt wurde.

Nun noch ein bisschen zur Einschätzung, um wie viele Missings wir hier diskutieren. Herr Dr. Kaiser hatte schon gesagt, wir hatten einen nicht moderaten Anteil an Missings, der im Verlauf einer Studie auftritt, gerade weil wir hier einen relativ langen Zeitverlauf haben mit Daten innerhalb eines Jahres. Das heißt, es ist relativ natürlich, dass wir Missings haben. Wir haben im Upadacitinib-Arm Missingraten zwischen 12 und 21 Prozent, das heißt im moderaten Bereich. Wir haben leicht erhöhte Missingraten tatsächlich im Adalimumab-Arm. Schauen wir uns als Beispiel die Lebensqualität an; dort haben wir Missings im Upadacitinib-Arm von 16 Prozent und im Adalimumab-Arm von 19 Prozent, das heißt, beide im moderaten Bereich. Insgesamt sehen wir aber auch, dass der Unterschied zwischen den Therapiearmen relativ gering ist. Von daher, denke ich, ist es adäquat. Wir haben zwei Analysemethoden benutzt. Die multiple Imputation war in dieser Form nicht präspezifiziert für diese Endpunkte, aber wir schauen uns für die Nutzenbewertung speziell Endpunkte an, die relevant sind. Von daher, denke ich, können wir ganz gewiss über die große Menge der Endpunkte hinweg einen Zusatznutzen für Upadacitinib attestieren und auch die Konsistenz unabhängig von der Anzahl der Missings betrachten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Sternberg. – Frau Witt, bitte.

**Frau Dr. Witt:** Vielen Dank. – Ich habe eine Frage, die sich der MDA widmet und auch der Operationalisierung einzelner patientenrelevanter Endpunkte der Morbidität. Sie hatten zum Beispiel für die Daktylitis/Enthesitis für einzelne Endpunkte die Auswertung erst im Dossier so gemacht, dass Sie nur Patienten in die Auswertung einbezogen hatten, die zu Studienbeginn eine Symptomatik für diese Endpunkte aufwiesen. In der Stellungnahme haben Sie Auswertungen nachgereicht, dass Sie auch Patienten einbeziehen, die zu Studienbeginn diese Symptomatiken nicht aufwiesen. Jetzt ist meine Frage hinsichtlich der MDA: Da stecken die Einzelkomponenten, also Daktylitis/Enthesitis usw. in der MDA drin. Vielleicht kann auch das IQWiG genauer sagen oder besser nachvollziehen, was berechnet wurde. Sind dann die Einzelkomponenten eingeflossen mit den Patienten, die zu Beginn keine Symptomatik hatten, oder nur denen, die zu Beginn eine Symptomatik hatten? Wie wurde das genau beim MDA operationalisiert? Vielleicht können Sie uns die Rationale erläutern, warum Sie zunächst nur die Patienten eingeschlossen hatten, die zu Beginn eine Symptomatik aufwiesen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Witt. – Frau Sternberg, bitte.

**Frau Dr. Sternberg (AbbVie):** Zu Ihrer ersten Frage: Beim MDA sind tatsächlich alle Patienten in die Auswertung eingeflossen. Man muss aber dazusagen, dass sich nur eine bestimmte Patientengruppe überhaupt verbessern konnte. Beispielsweise konnten Patienten, die eine

Enthesitis hatten, ein vollständiges Abklingen der Enthesitis erreichen. Aber prinzipiell sind alle Patienten in diese Analyse eingeflossen.

Wir haben das deshalb so gemacht, dass wir die Patientenblöcke eingeschränkt haben, weil die PsA eine multifaktorielle Erkrankung ist – das haben wir heute schon oft gehört –, sehr heterogen; nicht jeder Patient hat alle Domänen, aber viele Domänen werden von den Patienten berührt. Insofern haben wir uns an die Präspezifizierung gehalten. Auch da war beispielsweise bei der Enthesitis präspezifiziert, dass wir uns das vollständige Abklingen der Enthesitis anschauen. Es ist per se für den Patienten sehr relevant, wenn wir eine vollständige Erscheinungsfreiheit haben. Wenn wir diese Operationalisierung nutzen, vollständige Erscheinungsfreiheit, dann können wir natürlich nur in die Analyse einschließen, wer am Anfang eine Enthesitis hatte. Insofern haben wir präspezifiziert diese Analysen gemacht.

Nichtsdestotrotz – das haben Sie schon erwähnt, das haben wir nachgereicht – haben wir auch die Patienten betrachtet, die zu Beginn keine Enthesitis hatten und gegebenenfalls entwickelt haben. Da haben wir gesehen: Das sind ganz wenige Patienten, das liegt im einstelligen Prozentbereich. In beiden Armen sieht man kaum Unterschiede. Das ist auch das, was wir medizinisch erwarten würden. Somit sehen wir insgesamt: Patienten, die zu Beginn eine Enthesitis hatten, profitieren sehr stark von Upadacitinib; für Patienten, die keine Enthesitis hatten, sehen wir keinen Nachteil. So konnten wir für die Gesamtpopulation schlussfolgern, dass wir insgesamt einen Vorteil für Upadacitinib haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Sternberg. – Frau Bickel, dazu vermutlich eine Nachfrage.

**Frau Bickel:** Nein, zu einem anderen Punkt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann würde ich zuerst einmal Frau Witt fragen: Ist Ihre Frage beantwortet? Oder soll Herr Kaiser noch ausführen?

**Frau Dr. Witt:** Ja, das wäre sehr gut. – Sie haben tatsächlich alle Patienten, die zu Beginn keine entsprechende Symptomatik hatten, in die MDA einbezogen? – Okay.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kaiser, haben Sie etwas zu ergänzen?

**Herr Dr. Kaiser:** Was das MDA angeht, ist die Sache besprochen worden. Vielleicht nur, Frau Sternberg, an Sie als pharmazeutischen Unternehmer als Gruppe gerichtet: Dieses Thema ist bei einem vorhergehenden Verfahren schon einmal sehr ausführlich diskutiert worden. Sie haben in Ihrer Stellungnahme die entsprechenden Bewertungen 2018/2019 zitiert. Da Sie jetzt sagen: „Dann haben wir das für die Nutzenbewertung gemacht“: Es hilft schon, es an dieser Stelle auch zu machen. Ob man Zusatzanalysen macht, um vielleicht Effekte zu erklären oder fehlende Effekte oder grenzwertige Effekte in Kontext zu setzen, ist unbenommen. Aber Sie kommen in ein komisches Fahrwasser, wenn Sie nur Einzelanalysen machen. Eigentlich müssten Sie für unerwünschte Ereignisse entsprechende Subgruppenanalysen machen. Denn Sie fragen sich: Wie ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Patientinnen und Patienten mit einer Enthesitis? Das sind keine disjunkten Gruppen. Diejenigen, die eine Enthesitis haben, haben möglicherweise auch eine Daktylitis. Das können Sie aber aus Ihren Analysen gar nicht beurteilen.

Es ist ein ganz komisches Fahrwasser, wenn man diesen Weg geht. Man hat das in anderen Indikationen auch. Denken Sie an Onkologie mit dem breiten Spektrum der EORTC-Fragebögen. Da kann man sich theoretisch auch fragen: Will man sich diese Verbesserung oder Verschlechterung nur bei denjenigen anschauen, die überhaupt Schmerzen haben?

Deswegen für zukünftige Verfahren: Diese Gesamtauswertung braucht man immer für eine ergänzende Analyse; um Dinge in den Kontext zu setzen, kann so etwas Zusätzliches, bezogen auf einzelne Populationen, durchaus Sinn machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kaiser. – Frau Witt, ist die Frage beantwortet? – Okay. Dann erhält Frau Bickel das Wort.

**Frau Bickel:** Ich habe zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Vielleicht könnten Sie noch etwas zum SAPS und zu den Unterlagen sagen, die Sie nachgereicht haben. Denn das hat das IQWiG als nicht validiert angesehen, und Sie haben Unterlagen nachgereicht. – Das ist das eine.

Das Zweite, was ich nachfragen wollte, ist: Sie hatten Auswertungen hinsichtlich der 15-Prozent-Responsschwelle für bestimmte Endpunkte nachgereicht. Sie haben das allerdings nicht für den EQ-5D gemacht. Haben Sie das nicht berechnet? Wenn Sie es berechnet haben, könnten Sie die Ergebnisse nachreichen? Denn da ist die Mittelwertdifferenz vom IQWiG herangezogen worden, weil die 15-Prozent-Schwelle nicht berechnet wurde. Das Ergebnis ist zwar statistisch signifikant, erreicht aber die Hedges' g, die Irrelevanzgrenze, nicht. Gibt es da die 15-Prozent-Responsschwellen-Auswertung?

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

**Frau Dr. Gaupel (AbbVie):** Ich würde gerne den ersten Teil zum SAPS beantworten und würde dann, Ihre Zustimmung vorausgesetzt, an Frau Dr. Sternberg übergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay.

**Frau Dr. Gaupel (AbbVie):** Vielen Dank dafür. – Wir haben mit der Stellungnahme Dokumente nachgereicht, die wir auch im Zulassungsprozess der EMA und der FDA zur Verfügung gestellt haben. In der Tat wurde der SAPS anhand des SELECT-PsA-Studienprogramms validiert. Wir haben hier gezeigt, dass wir eine Korrelation mit der patientenberichteten globalen Krankheitsaktivität und dem Investigators Global Assessment sowie dem Physicians Global Assessment der Psoriasis haben. Wenn man sich die Skalen anschaut, kann man sagen, dass wir uns hier im Rahmen einer moderaten Verbesserung sehen. – Damit gebe ich weiter an meine Kollegin.

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

**Frau Dr. Sternberg (AbbVie):** Zu Ihrer Frage bezüglich des EQ-5D. Wir hatten im Ursprungsdossier alle Responderanalysen zu etablierten oder validierten MIDs. Das ist für den EQ-5D nicht der Fall. Von daher hatten wir uns auf die Mittelwertdifferenz zurückgezogen. Entsprechend wurde diese vom IQWiG bewertet. Wir sehen hier eine statistische Signifikanz zugunsten von Upadacitinib und einen Hedges' g von 0,14. Das liegt in dem spürbaren, für den Patienten relevanten Bereich, sodass wir hier tatsächlich auf eine Überlegenheit von Upadacitinib plädieren.

Wir hatten die 15-Prozent-Responschwelle nicht mitgeliefert, weil das im Ursprungsplan nicht vorgesehen war. Es wäre aber durchaus möglich, das noch zu tun.

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

**Frau Bickel:** Das gilt auch für den HAQ-DI und den FACIT-F. Das haben Sie auch im Nachhinein berechnet. Das war auch nicht ursprünglich so festgelegt. Vielleicht können Sie das nachreichen. Ich weiß nicht, ob das mit dem CRP noch aufrechterhalten bleibt, das, was Herr Kaiser gesagt hat, ob man das auch ohne berechnen kann. Aber Sie wollten auch da etwas nachliefern. Deswegen wäre das ganz gut.

Eine Nachfrage zum SAPS: Sie haben gesagt, dass Sie das im Studienprogramm validiert haben. Das heißt, in derselben Studie wurde das validiert? Oder ist das eine andere?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu etwas sagen? – Frau Gaupel.

**Frau Dr. Gaupel (AbbVie):** Das wurde anhand beider Studien, SELECT-PsA 1 und auch SELECT-PsA 2, validiert. Der SAPS bildet noch ein anderes Instrument ab im Vergleich zum PASI. Das ist patientenberichtet. Dementsprechend können wir die subjektive Wahrnehmung verfolgen. Hier sehen wir, dass unter Upadacitinib mehr Patienten eine Verbesserung im SAPS zeigen. Das heißt, es sind Symptome wie die Schuppung, die Rötung, der Juckreiz und auch der Schmerz, wo die Patienten eine Linderung empfinden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich muss zum SAPS etwas nachfragen; ich habe es noch nicht genau verstanden. Der SAPS ist kein ganz neues Instrument. Was wir beschrieben haben, ist, dass Sie entsprechende Auswertungen nach den validierten Versionen mit entsprechender sogenannter Recall-Zeit – wie lange zurück blicken die Patientinnen und Patienten bei der Beantwortung der Fragen? –, nämlich dem SAPS-CT und SAPS-RW, nicht vorgelegt haben. Was genau haben Sie jetzt in Ihrem Studienprogramm gemacht? Das sind doch validierte Fragebögen mit validierten Auswertungsmöglichkeiten. Ich verstehe es einfach noch nicht. Denn das, was Sie im Dossier zum SAPS vorgelegt haben, entspricht nicht dem, was Sie validiert haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kaiser. – Frau Gaupel.

**Frau Dr. Gaupel (AbbVie):** Im Dossier wurde ein 11-Einzelkomponenten-SAPS-Fragebogen verwendet. Dieser wurde anhand des Studienprogramms validiert. Es wurden eine Recall-Zeit von 24 Stunden und die schlimmsten Symptome erfasst.

Sie hatten auch noch zum Auswertungsalgorithmus gefragt. Das ist ein Summenscore. Er geht von 0 bis 110. 110 wäre der schlimmste Hautbefall.

Danach wurde der SAPS weiterentwickelt. Da wurde unter anderem der Score zur Verwendung in der klinischen Praxis, also der R-Wert, verwendet. Aber dennoch wurde auch der SAPS als 11-Einzelkomponenten-Fragebogen entwickelt. Das haben wir im Zulassungsprozess sowie auch mit der Stellungnahme eingereicht. Hier zeigen wir die Verbesserung in dieser Komponente für Upadacitinib.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Gaupel. – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Zusammenfassend: Sie haben nicht auf der validierten Version des SAPS aufgesetzt, sondern in Ihrem Zulassungsprogramm mit den Studien PsA 1 und PsA 2 mit 11 Fragen eine wie auch immer geartete Weiter-/Andersentwicklung gemacht. Sie haben keine unabhängige Validierung vorgenommen, sondern die Validierung ist Teil des Studienprogramms. Auf Basis dieser Validierung wollen Sie mit denselben Daten jetzt einen Zusatznutzen, einen Unterschied nachweisen. Verstehe ich das richtig?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Gaupel.

**Frau Dr. Gaupel (AbbVie):** Ich gebe die Frage, da sie eher eine statistische Frage ist, an Frau Dr. Sternberg ab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Sternberg.

**Frau Dr. Sternberg (AbbVie):** Da haben Sie völlig recht. Wir haben diese Validierung nach den gängigen statistischen Methoden innerhalb dieser Studien durchgeführt. Von daher gehen wir von einer guten Validierungsstufe aus.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel, war Ihre Frage damit beantwortet, nachdem Herr Kaiser nachgestoßen hatte?

(Frau Bickel: Ja, vielen Dank!)

Gibt es noch weitere Fragen? – Frau Engelhardt, bitte.

**Frau Dr. Engelhardt:** Wir würden gerne diese Anhörung nutzen, um über das Safety-Profil von Upadacitinib zu sprechen und hier vor allen an Herrn Professor Krüger und Herrn Professor Augustin die Frage stellen: Wie schätzen Sie das Sicherheitsprofil von Upadacitinib ein? Hintergrund meiner Frage sind vor allem die neuen Daten, die zu Tofacitinib herausgekommen sind, wo es auch ein gewisses Malignitätsrisiko gibt. Gehen Sie eher von einem Klasseneffekt aus, oder sehen Sie das auf Einzelwirkstoffebene anders? Wir haben diese Frage auch in der vorhergehenden Anhörung zum selben Wirkstoff gestellt. – Danke im Voraus.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Engelhardt. – Fangen wir wieder mit Herrn Krüger an.

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh):** Es ist entschieden zu früh, um diese Frage zu beantworten. Es ist noch nicht einmal die Studie veröffentlicht worden, aufgrund derer Pressemitteilungen erstellt worden sind. Es gibt mehrere Inhalte, die diskutiert werden, einmal thromboembolische Ereignisse, dann kardiovaskuläre Ereignisse und eben die Frage einer erhöhten Rate bestimmter Malignome, auch mit einer sehr geringen Fallzahl, muss man sagen, wo der erste Schritt praktisch wäre, sich diese einzelnen Fälle anzuschauen. Die sind im Bereich knapp über 10, um die es geht. Da kann man sehr gut im Einzelnen nachschauen: Was waren das für Patienten mit Bronchialkarzinomen? Wir sind zu früh dran, bei noch nicht publizierter Studie auch nur zu sagen: Das ist ein Problem von Tofacitinib. Erst recht können wir nicht sagen: Das ist ein Problem der Klasse. Denn da haben wir bisher ausschließlich Daten aus randomisierten kontrollierten Studien. Gerade beim Malignom wissen wir, dass man im Prinzip Mehrjahresauswertungen braucht, um überhaupt irgendwelche Unterschiede zu sehen. Im Moment haben wir – das muss man sich immer wieder vor Augen führen – gerade bei den jüngeren JAK-Inhibitoren keine Real-Life-Erfahrungen, zum Beispiel aus Registerdaten,

die für manche Fragestellungen wichtig sind. Somit muss man leider sagen: Erstens weiß man noch nicht: Welche Bedeutung hat das für Tofacitinib? Da hoffen wir, dass in den nächsten Wochen die Studie publiziert wird. Zweitens können wir erst recht nicht sagen: Hat das Gruppenmerkmale?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Krüger. – Herr Augustin, haben Sie ergänzend etwas zu sagen?

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Gerne. – Zunächst einmal Zustimmung zu Herrn Krüger, dass wir keine hinreichende Datenbasis zum einen für Real-World-Evidenz und zum anderen für Langzeiteffekte wie bei den Malignomen haben. Ich bin selbst Teilnehmer an einigen Studien zu Tofacitinib und auch zu Upadacitinib gewesen. Die Profile der randomisierten klinischen Studien sind nicht so ähnlich, dass wir von vornherein annehmen müssen: Da gibt es einen Klasseneffekt. Vielmehr haben wir bei Tofacitinib ungleiche Ergebnisse und auch ungünstigere Sicherheitsmerkmale gesehen. Das ist die Studienlage, die ich berichten kann. Insofern brauchen wir die nötige Vorsicht und die Daten aus der Versorgung. Aber es ist für mich keineswegs sicher, dass wir hier Klasseneffekte haben werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Augustin. – Herr Götz vom pharmazeutischen Unternehmer.

**Herr Dr. Götz (AbbVie):** Ich würde gerne an dieser Stelle ergänzen, weil wir ganz frische Daten vom EULAR, dem Europäischen Rheumatologiekongress, haben, der letzte Woche stattgefunden hat. Hier haben wir Daten zur Sicherheit publiziert. In der rheumatoiden Arthritis liegen uns mittlerweile gepoolte Sicherheitsdaten aus sechs Phase-III-Studien vor, über 3.000 Patienten, die bis zu viereinhalb Jahre mit Upadacitinib 15 mg behandelt wurden. Hier sehen wir im Vergleich zu Adalimumab kein erhöhtes Malignitätsrisiko, kein erhöhtes Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse. Auch in der PsA wurden Langzeitdaten publiziert. Wir haben über 900 Patienten, die bis zu drei Jahre behandelt wurden. Hier ist das Sicherheitsprofil genauso. Es ist konsistent mit dem gut charakterisierten Sicherheitsprofil in der RA. Wir sehen ein Sicherheitsprofil, das vergleichbar ist mit dem von Adalimumab.

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

(Frau Dr. Engelhardt: Ja, herzlichen Dank!)

– Danke schön. – Frau Witt, bitte.

**Frau Dr. Witt:** Ich habe zwei Fragen, eine recht kurze an den pU und eine an die Fachgesellschaften. Wir haben in der relevanten Teilpopulation sowohl die Monotherapie, als auch die Kombination mit MTX. Wie hoch war der Anteil der Kombinationsbehandlung mit MTX in der relevanten Teilpopulation in beiden Armen? Diese Frage richtet sich an den pU.

An die Fachgesellschaften: Können Sie vielleicht etwas zum Stellenwert sagen? Sehen Sie es eher in Kombination mit MTX oder die Monotherapie, oder kann man hier unterscheiden, für welche Patienten? Die Antikörper sind im Anwendungsgebiet ganz gut etabliert. Wo würden Sie die JAK-Inhibitoren sehen, vor oder nach den Antikörpern? Vielleicht können Sie auch dazu etwas sagen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Witt. – Dann beginnen wir mit dem pU. Frau Gaupel hat sich gemeldet. Frau Gaupel, bitte.

**Frau Dr. Gaupel (AbbVie):** Wir haben die Dossieranalyse gemäß Zulassung in der Label-konformen Population durchgeführt. Das beinhaltet – genau dem Anwendungsgebiet ansprechend – Patienten sowohl in der Monotherapie wie in der Kombination mit MTX. In beiden Armen erhielten etwas unter 80 Prozent der Patienten die Kombinationstherapie mit MTX. In der gesamten Population, die dem Versorgungsalltag entspricht, sehen wir unter Upadacitinib die umfassende Wirkung inklusive hoher Remissionsraten und die Verbesserung der Lebensqualität.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Kliniker, Ergänzung?

**Herr Prof. Dr. Krüger (DGRh):** Es wurden im Prinzip zwei Fragen gestellt, die eine zur Bedeutung der Monotherapie und der Kombitherapie. Bei der rheumatoiden Arthritis gehen wir mittlerweile davon aus, dass die Monotherapie bei JAK-Inhibitoren in etwa gleichwertig mit der Kombitherapie ist. Da liegen eine ganze Menge Studien vor. Lange haben wir gedacht, dass das bei der Psoriasis-Arthritis dasselbe ist. Wir haben allerdings bei dem eben schon genannten EULAR-Kongress letzte Woche eine große Veröffentlichung gesehen, wo es doch für einen Teil der Patienten Vorteile für die Kombitherapie gab, sodass die sicher noch nicht vom Tisch ist, abgesehen davon, dass man in der Regel, wenn MTX schon läuft, das zumindest zu Beginn der Therapie mit einem JAK-Inhibitor noch weiterlaufen lässt und dann vielleicht bei gutem Ansprechen versucht zu reduzieren.

Zum Stellenwert. Das ist im Moment ein zeitliches Problem. Das sieht man auch an den Leitlinien. Bei der rheumatoiden Arthritis sind wir zeitlich natürlich weiter. Da ist in den Leitlinien eine Gleichwertigkeit im Algorithmus dargestellt. Das ist im Moment bei der Psoriasis-Arthritis noch nicht der Fall. Da gilt noch der klassische Ablauf, dass man zunächst mit Zytokin-Hemmstoffen arbeitet und dann den JAK-Inhibitor hat. Das ist zeitlich sicherlich auch noch gerechtfertigt, weil die Erfahrungen unterschiedlich groß sind. Das könnte sich aber natürlich irgendwann ändern. Es gibt auch hier schon Patienten, die eine ganz starke Präferenz für orale Verabreichungsmöglichkeiten haben. Für die käme der Einsatz früher infrage. Es ist der Vorteil von Upadacitinib, dass wir eine Substanz haben, die tatsächlich auf dem Level der Biologika ist und oral verabreicht werden kann. Das ist im Prinzip der gleiche Vorteil, wie wir ihn bei der rheumatoiden Arthritis kennen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Krüger. – Herr Augustin.

**Herr Prof. Dr. Augustin (DDG):** Nur eine kurze Ergänzung. In der Dermatologie setzen wir bei Psoriasis-Arthritis vorwiegend Monotherapien ein und kombinieren relativ selten mit Methotrexat. Das liegt auch an dem etwas anderen Phänotyp. Wir haben häufig die stärkere Hautbeteiligung, Nagelbeteiligung, wo Methotrexat keine guten Daten hat und auch nicht gut wirkt. Insofern würde ich mir wünschen, im Laufe der Zeit auch unter Real-World-Bedingungen eher mit der Monotherapie mit Upadacitinib zu arbeiten. Aber im Notfall, wenn es nicht hinreichend wäre, würde ich die Kombination auch einsetzen. Die Datenlage gibt beides her.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Augustin. – Frau Witt, ist Ihre Frage beantwortet? – Okay, wunderbar. – Jetzt sehe ich keine weiteren Fragen mehr. Das ist

auch gut so, weil wir schon über der Zeit sind. Ich will niemanden abschneiden, aber ich sehe keine Wortmeldung mehr.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die letzte Stunde aus seiner Sicht in ihrer gesamten Bedeutung zusammenzufassen. Ich nehme an, Frau Claes, Sie machen das.

**Frau Dr. Claes (AbbVie):** Das ist richtig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann beglückwünsche ich Sie und erteile Ihnen das Wort.

**Frau Dr. Claes (AbbVie):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken, auch an den Teilnehmerkreis. Ich denke, wir haben heute sehr viele und sehr wichtige Punkte diskutieren können. Aus meiner Perspektive unterstreicht das den hohen Stellenwert, den wir mit Upadacitinib in der Rheumatologie und heute auch in der Psoriasis-Arthritis bereits haben. Wir haben relativ technisch diskutiert. Es sind unglaublich viele Abkürzungen gefallen. Deshalb ist es uns ein Anliegen, zurück auf den Patienten zu kommen und ihn in den Fokus zu setzen.

Wir haben hier eine sehr schwere Erkrankung. Darin stimmen wir alle überein, denke ich. Die Frage ist letztendlich: Was bedeutet die neue Therapieoption mit Upadacitinib für den Patienten? Mit Upadacitinib bekommen aus unserer Sicht die Patienten eine neue Perspektive. Ihnen steht ein Medikament zur Verfügung, das nicht nur für einzelne Symptome einen Vorteil mit sich bringt, sondern seine hohe Wirksamkeit auf verschiedenste Krankheitsmanifestationen hinweg mitbringt. Sie profitieren von den sehr hohen Remissionsraten. Die Schmerzen klingen ab. Sie gewinnen ihre Bewegungsfreiheit zurück. Gleichzeitig berichten sie von einer enormen Verbesserung ihrer Lebensqualität, was sich in unseren Wirksamkeitsdaten durch die statistisch signifikanten Unterschiede gegenüber Adalimumab sehr eindrucksvoll gezeigt hat.

Aus diesem Grunde stellt Upadacitinib sicherlich einen neuen Therapiestandard in der Psoriasis-Arthritis dar. Wir sehen ganz klar den Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen belegt. – Vielen Dank. Damit wünsche ich eine frohe Mittagspause.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das wünsche ich Ihnen. Bei uns stehen vor der Mittagspause noch zwei weitere Anhörungen an. Vor diesem Hintergrund haben wir eine kleine Durst- und Hungerstrecke zu überwinden. Aber sei's drum.

Herzlichen Dank dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Frist für die Nachreichungen, über die gesprochen worden ist, ist Freitag, 12 Uhr, wenn wir sie noch anschauen sollen. Herzlichen Dank auch an die beiden Kliniker, Herrn Professor Krüger und Herrn Professor Augustin, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das alles zu berücksichtigen haben, was hier diskutiert worden ist.

Damit ist diese Anhörung beendet. Für Sie noch einen schönen Resttag!

Schluss der Anhörung: 11:48 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: 2020-B-079 Upadacitinib**

Stand: Juni 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:	
Upadacitinib  Rinvoq®	<u>Geplantes Anwendungsgebiet lau Beratungsanforderung</u> RINVOQ ist indiziert 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. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit nicht-biologischen DMARDs angewendet werden.
<b>Klassische synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARD)</b>	
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).
<b>Biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (bDMARD)</b>	
<i>TNF-alpha-Inhibitoren</i>	
Etanercept L04AB01 Enbrel®	<i>Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica)</i> Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist. Enbrel verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung. [Stand FI: 11/ 2019]
Infliximab L04AB02 Remicade®/	<i>Psoriasis-Arthritis</i> Remicade® ist indiziert zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, wenn deren Ansprechen auf eine vorhergehende krankheitsmodifizierende, antirheumatische Arzneimitteltherapie (DMARD-Therapie) unzureichend gewesen ist.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

unzureichend gewesen ist.  
[Stand FI: Oktober 2019]

### Weitere

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

### Steroidale Antirheumatika (Glucokortikoide)

Prednisolon H02AB06 generisch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können:</li> <li>– Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a)</li> </ul>
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    Acemetacin 60 Heumann zusätzlich bei:

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

M01AB11 generisch	<ul style="list-style-type: none"><li>– akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall)</li><li>– chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthritis), (Acemetacin Heumann FI, Stand April 2015)</li></ul>
----------------------	--

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

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

**Vorgang: 2020-B-079 (Upadacitinib)**

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

## **Inhaltsverzeichnis**

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

## **Abkürzungsverzeichnis**

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

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

## **1 Indikation**

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

## **2 Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Psoriasis-Arthritis* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 14.04.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 473 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 29 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

---

#### **G-BA, 2015 [8].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 06. August 2015 – Apremilast

#### **Anwendungsgebiet**

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

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

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

#### **G-BA, 2016 [7].**

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

#### **Anwendungsgebiet**

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

#### **Vergleichstherapie**

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

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

---

### **G-BA, 2018 [9].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. August 2018 - Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis)

#### **Anwendungsgebiet**

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

#### **Vergleichstherapie**

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

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

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

---

### **G-BA, 2019 [10].**

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

### **Anwendungsgebiet**

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

### **Vergleichstherapie**

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

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

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

---

### **G-BA, 2007 [6].**

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

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

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

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

## 3.2 Cochrane Reviews

---

**Wildson TD et al., 2019 [27].**

Methotrexate for psoriatic arthritis

### **Fragestellung**

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

### **Methodik**

#### Population:

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

#### Intervention:

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

#### Komparator:

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

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

#### Endpunkte:

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

#### Recherche/Suchzeitraum:

- CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, the WHO International Clinical Trials Registry Platform, and [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). From inception to 29 January 2018.

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochran & GRADE Approach

### **Ergebnisse**

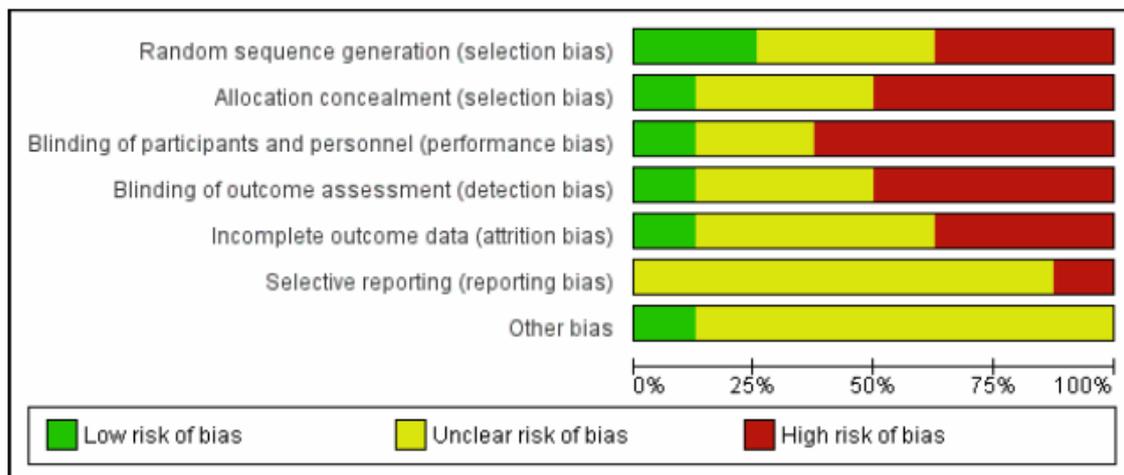
#### Anzahl eingeschlossener Studien:

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

### Qualität der Studien:

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

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



### Studienergebnisse:

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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



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

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

**Anmerkung/Fazit der Autoren**

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

### 3.3 Systematische Reviews

---

#### **Kawalec P et al., 2018 [14].**

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

#### **Fragestellung**

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

#### **Methodik**

##### Population:

- adults with moderate and severe PsA

##### Intervention:

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

##### Komparator:

- another biologic agent or placebo

##### Endpunkte:

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

##### Recherche/Suchzeitraum:

- from inception to 07/2017

##### Qualitätsbewertung der Studien:

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

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs

##### Qualität der Studien:

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

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
FUTURE 1 [34]	+	?	+	?	-	?	?
FUTURE 2 [35]	+	+	+	+	+	+	?
Mease [30]	+	?	+	?	+	?	?
PALACE 1 [31]	+	?	+	+	+	+	+
PALACE 2 [32]	+	?	?	-	-	?	?
PALACE 3 [33]	+	?	+	?	+	?	?
PSUMMIT 1 [36]	+	+	+	+	+	+	?
PSUMMIT 2 [37]	+	+	+	?	?	?	?

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

### Studienergebnisse:

#### Relative treatment effects

- No significant differences between treatments were revealed with the exception of the following:
  - secukinumab 300 mg increased the ACR20 response rate in the overall population in comparison with apremilast ( $P = 0.020$ );
  - apremilast reduced the rate of withdrawal due to AEs in comparison with ustekinumab ( $P = 0.002$ );
  - secukinumab 150 and 300 mg increased the ACR20 response rate in the anti-TNF- $\alpha$ -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- $\alpha$ -failure and anti-TNF- $\alpha$ -failure subpopulations
  - Compared with placebo, all treatments induced a higher rate of ACR20 and ACR50 responses in the overall population.

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

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

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

---

### **Song GG et al., 2018 [22].**

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

#### **Fragestellung**

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

#### **Methodik**

##### Population:

- patients with active PsA

##### Intervention:

- apremilast, secukinumab, and ustekinumab

##### Komparator:

- placebo

##### Endpunkte:

- clinical efficacy with ACR20 and safety

##### Recherche/Suchzeitraum:

- 01/2017

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad score

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs/3289 patients

### Qualität der Studien:

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

### Studienergebnisse:

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

## **Anmerkung/Fazit der Autoren**

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

---

## **Druyts E et al., 2017 [5].**

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

### **Fragestellung**

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

### **Methodik**

#### Population:

- patients with psoriatic arthritis

#### Intervention:

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

- Rituximab
- Ustekinumab
- Secukinumab

Komparator:

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

Endpunkte:

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

Efficacy

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

Quality of Life

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

Recherche/Suchzeitraum:

- from inception to 10/2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk-of-bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

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

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

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

---

### **Wu D et al., 2018 [28].**

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

#### **Fragestellung**

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

#### **Methodik**

##### Population:

- patients with PsA

##### Intervention:

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

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

- 12/2016

Qualitätsbewertung der Studien:

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs /n=2411 participants

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

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

Meta-analysis of direct treatment effects:

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

ACR 20 response according to prior anti-TNF exposure:

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

Network meta-analysis of direct comparisons:

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

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

Network meta-analysis of mixed comparisons:

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

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

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

---

#### **Ramiro S et al., 2016 [15].**

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

#### **Fragestellung**

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

#### **Methodik**

##### Population:

- adults with PsA

##### Intervention/Komparator:

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

##### Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

- 2010 – 12/2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 17

Charakteristika der Population & Qualität der Studien:

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

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

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

Studienergebnisse:

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

- The Psoriasis Randomized Etanercept Study in Subjects with Psoriatic Arthritis (PRESTA) trial,<sup>30–33</sup> 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  $\geq 3$
- 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 alpha (7 studies): RR 4,4 (95% CI 3,4; 5,5); low heterogeneity between all anti-TNF alpha 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 (72.2)	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<sup>2</sup>-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 <sup>18</sup>	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 <sup>19</sup>	Random Double-blinded	A	100 patients in infliximab 5 mg/kg, 100 patients in placebo	14 weeks infliximab 5 mg/kg and placebo	ACR 20 efficiency	4
Asta Baranauskaitė <sup>20</sup>	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 <sup>21</sup>	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 <sup>22</sup>	Random Double-blinded	A	31 patients in infliximab 5 mg/kg, 31 patients in placebo	16 weeks infliximab 5 mg/kg and placebo	ACR 20 efficiency	4

### Studienergebnisse:

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

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

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

---

## **Conway R et al., 2015 [4].**

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

### **Fragestellung**

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

### **Methodik**

#### Population:

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

#### Intervention:

- MTX

#### Komparator:

- No MTX

Endpunkte:

- Liver adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- April 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 32 including 1 RCT on PsA

Qualität der Studien:

- low risk of bias in the included studies

Studienergebnisse:

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

**Anmerkung/Fazit der Autoren**

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

---

**Conway R et al., 2015 [3].**

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

**Fragestellung**

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

**Methodik**

Population:

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

Intervention:

- MTX

Komparator:

- Not MTX

Endpunkte:

- respiratory adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- Jan 2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 RCTs including 1 RCT on PsA

Qualität der Studien:

- low risk of bias in the included studies

Studienergebnisse:

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

**Anmerkung/Fazit der Autoren**

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

---

**Yang ZS et al., 2016 [29].**

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

**Fragestellung**

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

**Methodik**

Population:

- participants with Pso with or without PsA

Intervention:

- TNF inhibitor treatment

Komparator:

- Siehe Ergebnisteil

Endpunkte:

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

#### Recherche/Suchzeitraum:

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

#### Qualitätsbewertung der Studien:

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

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

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

#### Qualität der Studien:

- One study has been scored NOS <6 stars and considered as low quality. Meanwhile, the others had been awarded  $\geq 6$  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;  $P < 0.001$ ;  $I^2 = 66.2$  %).
- 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;  $P = 0.003$ ;  $I^2 = 9.3$  %).
- 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;  $P = 0.003$ ;  $I^2 = 56.2$  % and RR, 0.65; 95 % CI, 0.48 to 0.89;  $P = 0.007$ ;  $I^2 = 0.0$  %, 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 <sup>a</sup>	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.

<sup>a</sup> 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.

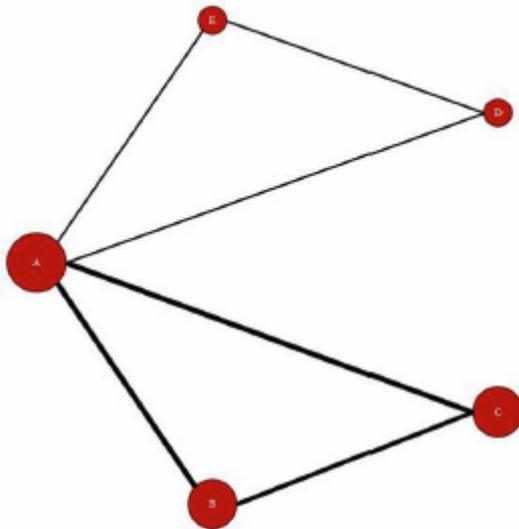
### Qualitätsbewertung der Studien:

- 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 <sup>a</sup>	3
Wells et al., 2018 [13]	527	DMARD-naive	Apremilast 20 mg (175), apremilast 30 mg (176), placebo (176)	16 <sup>a</sup>	3
Cutolo et al., 2016 [14]	484	DMARD/biologic-IR	Apremilast 20 mg (163), apremilast 30 mg (162), placebo (159)	16 <sup>a</sup>	4
Edwards et al., 2016 [15]	505	DMARD/biologic-IR	Apremilast 20 mg (169), 30 mg (167), placebo (169)	16 <sup>a</sup>	4
Kavanaugh et al., 2014 [16]	504	DMARD/TNF-IR	Apremilast 20 mg (168), apremilast 30 mg (168), placebo (168)	16 <sup>a</sup>	3
Schett et al., 2012 [17]	137	DMARD/biologic-IR	Apremilast 20 mg (69), placebo (68)	12 <sup>a</sup>	3

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

<sup>a</sup>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.

---

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

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

**Fragestellung**

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

**Methodik**

Population:

- patients with psoriatic arthritis (PsA)

Intervention/Komparator:

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

Endpunkte:

Efficacy end points:

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

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

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

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

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

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

### Charakteristika der Population:

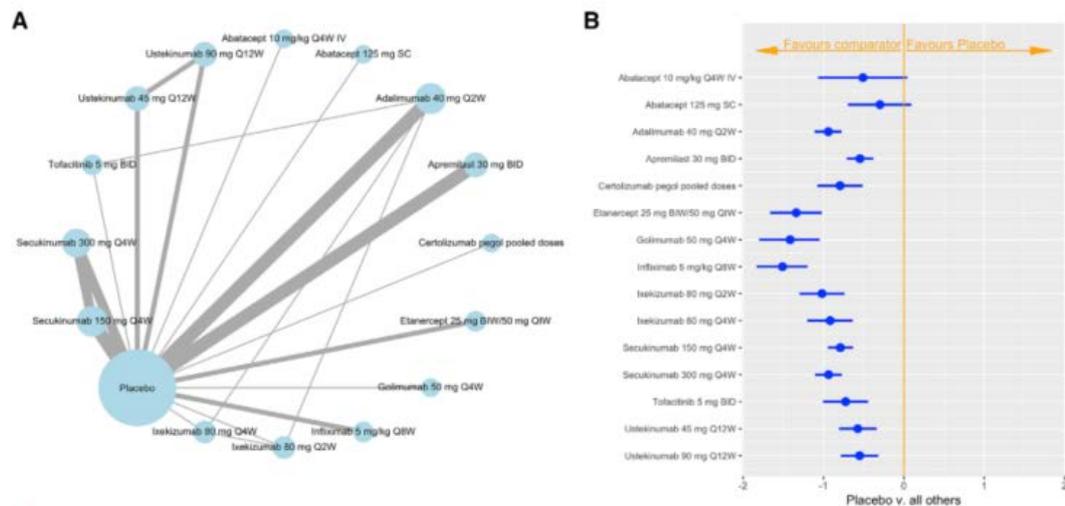
- bDMARD- naïve patients with Psa in terms of american college of rheumatology (acr) criteria, Psoriatic arthritis response criteria (Psarc) and Psoriasis area and severity index (Pasi)

### Qualität der Studien:

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

### Studienergebnisse:

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



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

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

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

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

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

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

#### *Kommentare zum Review*

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

---

#### **Simons N et al., 2020 [18].**

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

#### **Fragestellung**

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

#### **Methodik**

##### Population:

- Patients with psoriatic arthritis

##### Intervention/Komparator:

- one or more marketed bDMARDs versus placebo

##### Endpunkte:

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

##### Recherche/Suchzeitraum:

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

##### Qualitätsbewertung der Studien:

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

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

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

### Charakteristika der Population:

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

### Qualität der Studien:

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

### Studienergebnisse:

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

### Anmerkung/Fazit der Autoren

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

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

## 3.4 Leitlinien

---

### Gossec L et al., 2016 [11].

*European League Against Rheumatism (EULAR)*

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

#### Leitlinienorganisation/Fragestellung

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

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

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

#### LoE

- Oxford Levels of Evidence

#### GoR:

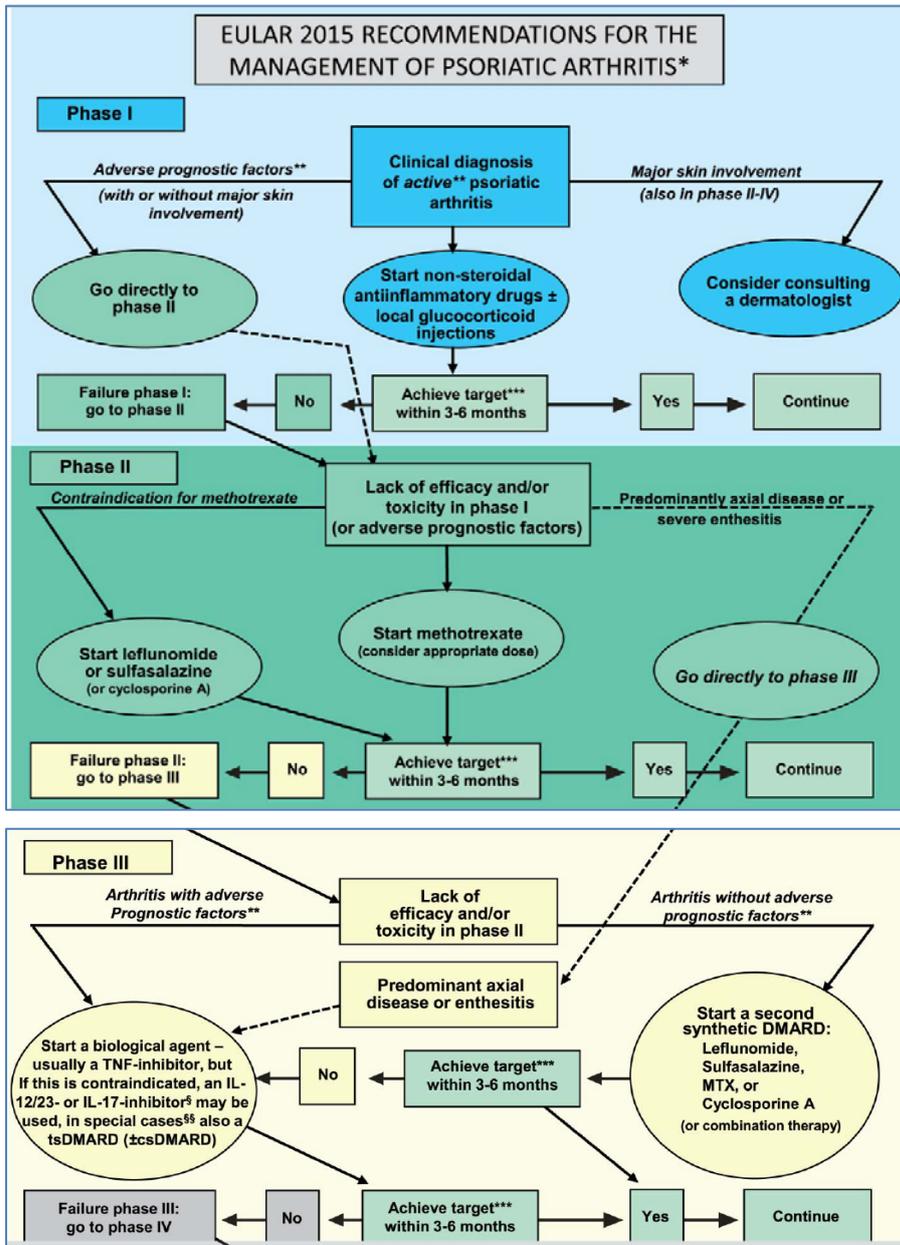
- verwendetes System nicht beschrieben, Empfehlungen wurden mit A bis C klassifiziert

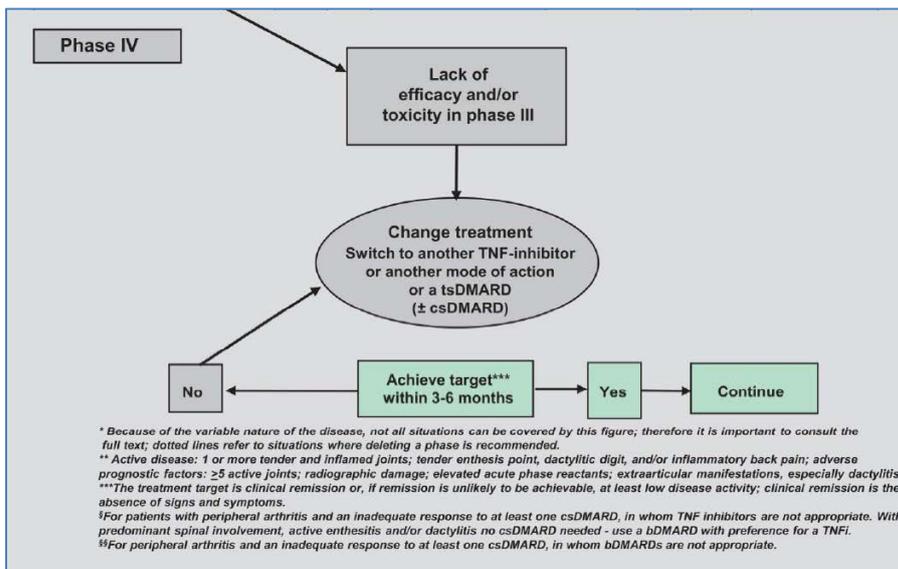
#### Sonstige methodische Hinweise

- Keine eindeutige Zuordnung der zugrundeliegenden Evidenz zu den Empfehlungen

#### **Empfehlungen**

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





## Coates LC et al., 2016 [2].

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

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

### Leitlinienorganisation/Fragestellung

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

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

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

### Sonstige methodische Hinweise

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

## **Empfehlungen**

### Peripheral Arthritis

- Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are conditionally recommended for use in peripheral arthritis to improve symptoms of the disease, but with caution due to their potential adverse effects.
- Corticosteroids are conditionally recommended for peripheral arthritis, to be administered either systemically or intraarticularly, at the smallest dosages required for efficacy (usually ,7.5 mg/day) and for short periods, to minimize adverse effects, including psoriasis flare, after withdrawal of the treatment.
- In DMARD-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 showing efficacy of secukinumab (phase III trial) (30) and ustekinumab (openlabel proof-of-concept trial with 20 patients) (31) in AS have been published, but these agents are currently not approved for AS or axial PsA.

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

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

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

### Enthesitis.

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

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

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

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

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

### Dactylitis.

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

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

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

### Skin disease

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

### Nail disease.

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

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

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

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

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

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

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

---

## **Spanish Society of Rheumatology, 2018 [23].**

### *Spanish Society of Rheumatology (SER)*

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

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

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

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; A multi-disciplinary work group was set up consisting of professionals involved in medical care, technical experts from the Research Unit (RU) of SER, and patient representatives. All participants are mentioned in the authorship and collaborations subsection.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;

- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Sonstige methodische Hinweise

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

## Empfehlungen

### Treatment of Psoriatic Arthritis (PsA)

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

---

**Singh JA et al., 2019 [19].**

*American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation*

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

**Leitlinienorganisation/Fragestellung**

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

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

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

**Recommendations for pharmacologic interventions**

Active PsA in treatment-naive patients:

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



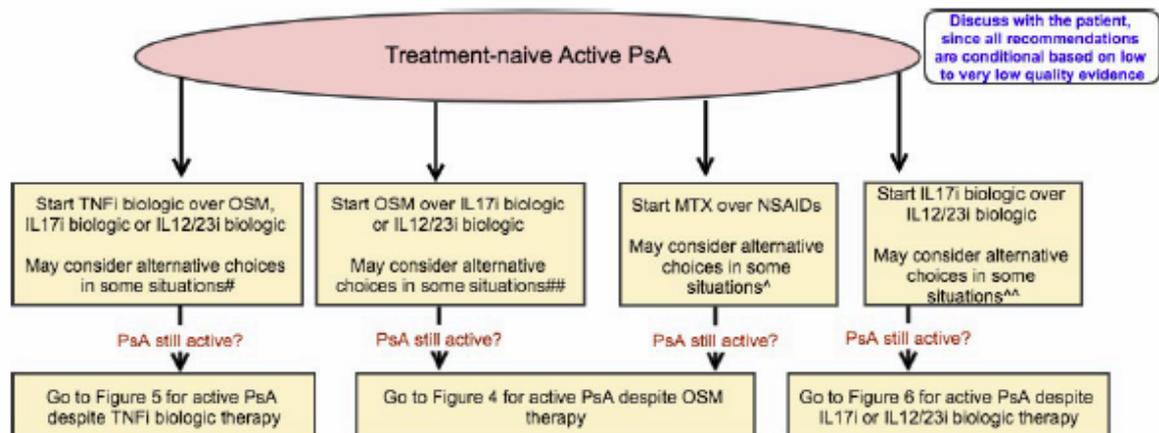
	Level of evidence (evidence [refs.] reviewed)†
<b>In OSM- and other treatment-naïve patients with active PsA,</b>	
1. <b>Treat with a TNFi biologic over an OSM (MTX, SSZ, LEF, CSA, or APR) (PICO 10a–e)</b> <b>Conditional recommendation</b> based on low-quality evidence; may consider an OSM if the patient 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. <b>Treat with a TNFi biologic over an IL-17i biologic (PICO 14)</b> <b>Conditional recommendation</b> 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. <b>Treat with a TNFi biologic over an IL-12/23i biologic (PICO 13)</b> <b>Conditional recommendation</b> 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. <b>Treat with an OSM over an IL-17i biologic (PICO 12)</b> <b>Conditional recommendation</b> 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. <b>Treat with an OSM over an IL-12/23i biologic (PICO 11)</b> <b>Conditional recommendation</b> 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. <b>Treat with MTX over NSAIDs (PICO 9)</b> <b>Conditional recommendation</b> 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. <b>Treat with an IL-17i biologic over an IL-12/23i biologic (PICO 15)</b> <b>Conditional recommendation</b> 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  $\geq 1$  of the following: swollen joints, tender joints, dactylitis, enthesitis, axial disease, active skin and/or nail involvement, and extraarticular inflammatory manifestations such as uveitis or inflammatory bowel disease (IBD). Oral small molecules (OSMs) are defined as methotrexate (MTX), sulfasalazine (SSZ), leflunomide (LEF), cyclosporine (CSA), or apremilast (APR) and *do not* include tofacitinib, which was handled separately since its efficacy/safety profile is much different from that of other OSMs listed above. OSM- and other treatment-naïve is defined as naïve to treatment with OSMs, tumor necrosis factor inhibitors (TNFi), interleukin-17 inhibitors (IL-17i), and IL-12/23i; patients may have received nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), glucocorticoids, and/or other pharmacologic and nonpharmacologic interventions.

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

‡ Because there are currently no widely agreed-upon definitions of disease severity, PsA severity should be established by the health care provider and patient on a case-by-case basis. For the purposes of these recommendations, severity is considered a broader concept than disease activity in that it encompasses the level of disease activity at a given time point, as well as the presence of poor prognostic factors and long-term damage. Examples of severe PsA disease include the presence of  $\geq 1$  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  $\geq 12$  and a body surface area score of  $\geq 10$ . In clinical practice, however, the PASI tool is not standardly utilized given its cumbersome nature. In 2007, the National Psoriasis Foundation published an expert consensus statement, which defined moderate-to-severe disease as a body surface area of  $\geq 5\%$  (68). In cases in which the involvement is in critical areas, such as the face, hands or feet, nails, intertriginous areas, scalp, or where the burden of the disease causes significant disability or impairment of physical or mental functioning, the disease can be severe despite the lower amount of surface area of skin involved. The need to factor in the unique circumstances of the individual patient is of critical importance, but this threshold provides some guidance in the care of patients.



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

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

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

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

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

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



## Active PsA despite treatment with an OSM

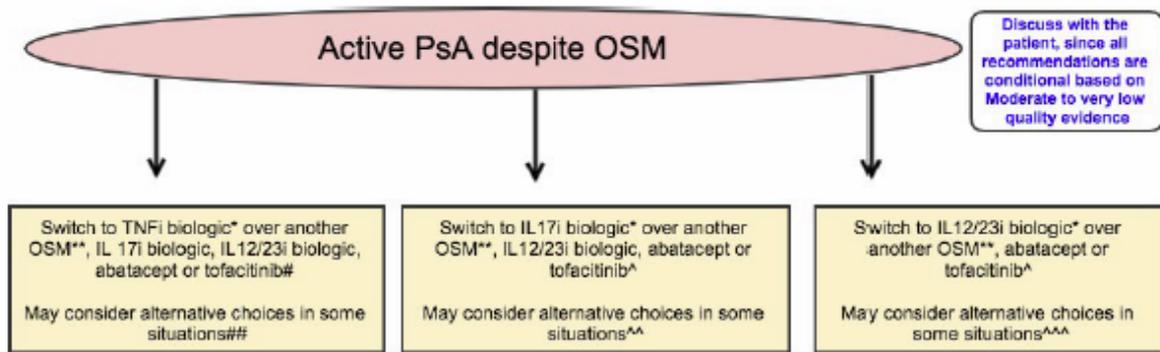
	Level of evidence (evidence [refs.] reviewed)†
<b>In adult patients with active PsA despite treatment with an OSM,</b>	
<b>1. Switch to a TNFi biologic over a different OSM (PICO 23)</b> <b>Conditional recommendation</b> based on moderate-quality evidence; may consider switching to a different OSM if 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. <sup>9</sup>	Moderate (62–66, 69–86)
<b>2. Switch to a TNFi biologic over an IL-17i biologic (PICO 17)</b> <b>Conditional recommendation</b> 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)
<b>3. Switch to a TNFi biologic over an IL-12/23i biologic (PICO 16)</b> <b>Conditional recommendation</b> 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)
<b>4. Switch to a TNFi biologic over abatacept (PICO 67)</b> <b>Conditional recommendation</b> 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)
<b>5. Switch to a TNFi biologic over tofacitinib (PICO 76)</b> <b>Conditional recommendation</b> 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)
<b>6. Switch to an IL-17i over a different OSM (PICO 25)</b> <b>Conditional recommendation</b> 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)
<b>7. Switch to an IL-17i biologic over an IL-12/23i biologic (PICO 18)</b> <b>Conditional recommendation</b> 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)
<b>8. Switch to an IL-17i biologic over abatacept (PICO 69)</b> <b>Conditional recommendation</b> based on low-quality evidence; may consider abatacept in patients with recurrent or serious infections.	Low (89–95, 103, 104)
<b>9. Switch to an IL-17i biologic over tofacitinib (PICO 78)</b> <b>Conditional recommendation</b> based on low-quality evidence; may consider tofacitinib if the patient prefers an oral therapy or has a history of recurrent <i>Candida</i> infections.	Low (89–95, 105)
<b>10. Switch to an IL-12/23i biologic over a different OSM (PICO 24)</b> <b>Conditional recommendation</b> 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)
<b>11. Switch to an IL-12/23i biologic over abatacept (PICO 68)</b> <b>Conditional recommendation</b> 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)†
<b>12. Switch to an IL-12/23i biologic over tofacitinib (PICO 77)</b> <b>Conditional recommendation</b> based on low-quality evidence; may consider tofacitinib if the patient prefers an oral therapy.	Low (98–100, 105)
<b>13. Add apremilast to current OSM therapy over switching to apremilast (PICO 22b)</b> <b>Conditional recommendation</b> 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)
<b>14. Switch to another OSM (except apremilast) over adding another OSM (except apremilast) to current treatment (PICO 22a)</b> <b>Conditional recommendation</b> 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)
<b>15. Switch to a TNFi biologic monotherapy over MTX and a TNFi biologic combination therapy (PICO 19)</b> <b>Conditional recommendation</b> 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)
<b>16. Switch to an IL-17i biologic monotherapy over MTX and an IL-17i biologic combination therapy (PICO 21)</b> <b>Conditional recommendation</b> 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
<b>17. Switch to an IL-12/23i biologic monotherapy over MTX and an IL-12/23i biologic combination therapy (PICO 20)</b> <b>Conditional recommendation</b> 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  $\geq 1$  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  $\geq 1$  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  $\geq 12$  and a body surface area score of  $\geq 10$ . In clinical practice, however, the PASI tool is not standardly utilized given its cumbersome nature. In 2007, the National Psoriasis Foundation published an expert consensus statement, which defined moderate-to-severe disease as a body surface area of  $\geq 5\%$  (68). In cases in which the involvement is in critical areas, such as the face, hands or feet, nails, intertriginous areas, scalp, or where the burden of the disease causes significant disability or impairment of physical or mental functioning, the disease can be severe despite the lower amount of surface area of skin involved. The need to factor in the unique circumstances of the individual patient is of critical importance, but this threshold provides some guidance in the care of patients.



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

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

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

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

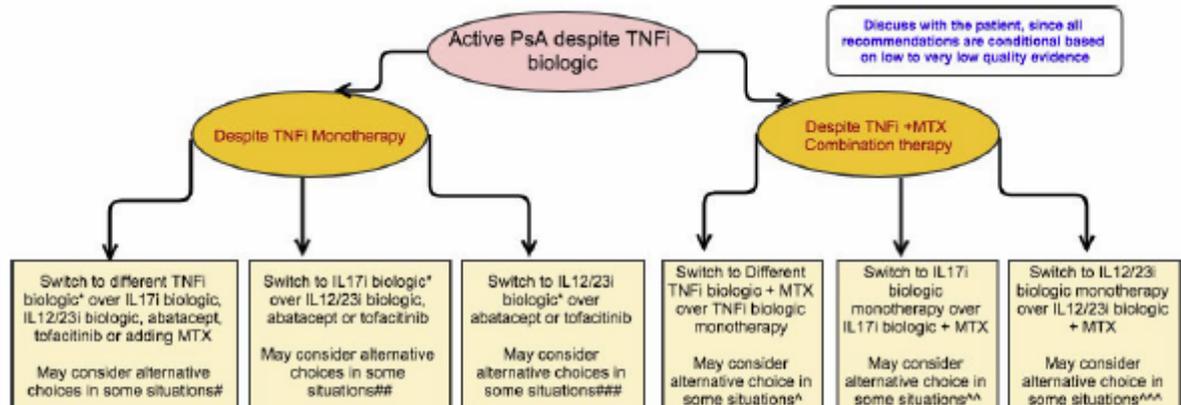


	Level of evidence (evidence [refs.] reviewed)†
<b>13. Switch to an IL-12/23i biologic monotherapy over switching to an IL-12/23i biologic and MTX combination therapy (PICO 31)</b> <b>Conditional recommendation</b> based on very-low-quality evidence; may consider switching to an IL-12/23i biologic and MTX combination therapy if the patient has severe psoriasis.	Very low
<b>In adult patients with active PsA despite treatment with a TNFi biologic and MTX combination therapy.</b>	
<b>14. Switch to a different TNFi biologic + MTX over switching to a different TNFi biologic monotherapy (PICO 33)</b> <b>Conditional recommendation</b> 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
<b>15. Switch to an IL-17i biologic monotherapy over an IL-17i biologic and MTX combination therapy (PICO 35)</b> <b>Conditional recommendation</b> 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
<b>16. Switch to IL-12/23i biologic monotherapy over IL-12/23i biologic and MTX combination therapy (PICO 34)</b> <b>Conditional recommendation</b> 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  $\geq 1$  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  $\geq 12$  and a body surface area score of  $\geq 10$ . In clinical practice, however, the PASI tool is not standardly utilized given its cumbersome nature. In 2007, the National Psoriasis Foundation published an expert consensus statement, which defined moderate-to-severe disease as a body surface area of  $\geq 5\%$  (68). In cases in which the involvement is in critical areas, such as the face, hands or feet, nails, intertriginous areas, scalp, or where the burden of the disease causes significant disability or impairment of physical or mental functioning, the disease can be severe despite the lower amount of surface area of skin involved. The need to factor in the unique circumstances of the individual patient is of critical importance, but this threshold provides some guidance in the care of patients.



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

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

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

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

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

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

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

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

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



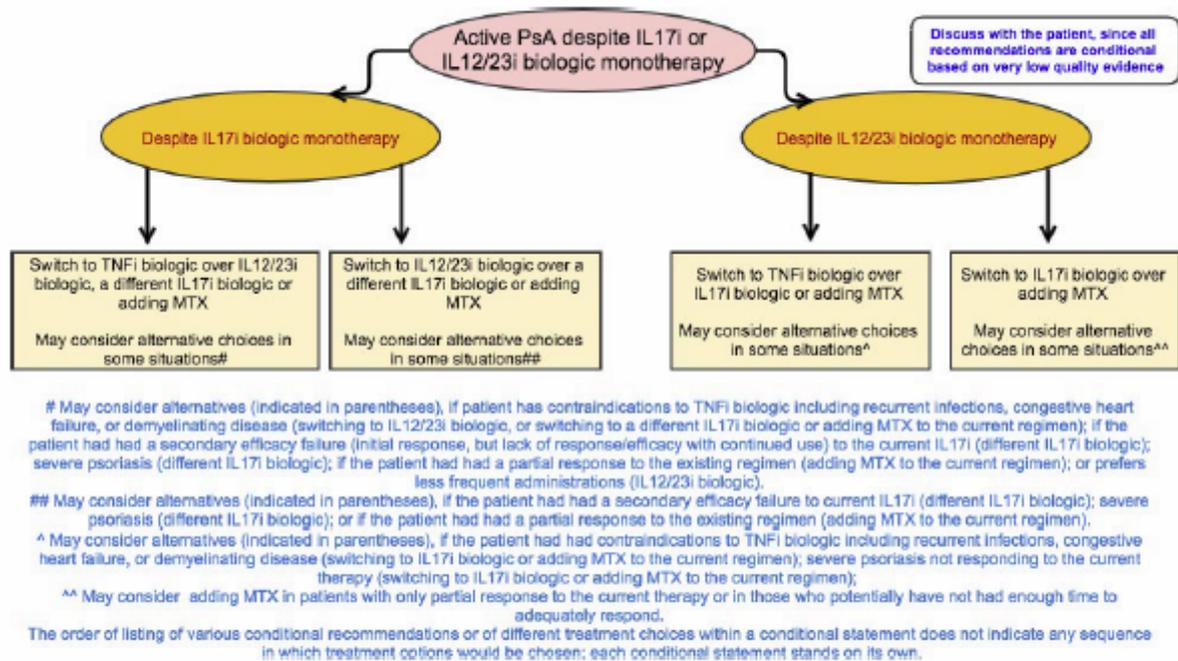
## Active PsA despite treatment with an IL-17i biologic agent as monotherapy / Active PsA despite treatment with an IL-12/ 23i biologic agent as monotherapy

	Level of evidencet
<b>In adult patients with active PsA despite treatment with an IL-17i biologic monotherapy.</b>	
1. <b>Switch to a TNFi biologic over switching to an IL-12/23i biologic (PICO 39)</b> <b>Conditional recommendation</b> 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. <b>Switch to a TNFi biologic over switching to a different IL-17i biologic (PICO 42)</b> <b>Conditional recommendation</b> 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. <b>Switch to a TNFi biologic over adding MTX to an IL-17i biologic (PICO 41)</b> <b>Conditional recommendation</b> 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. <b>Switch to an IL-12/23i biologic over switching to a different IL-17i biologic (PICO 43)</b> <b>Conditional recommendation</b> 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. <b>Switch to an IL-12/23i biologic over adding MTX to an IL-17i biologic (PICO 40)</b> <b>Conditional recommendation</b> 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
<b>In adult patients with active PsA despite treatment with an IL-12/23i biologic monotherapy.</b>	
6. <b>Switch to a TNFi biologic over switching to an IL-17i biologic (PICO 38)</b> <b>Conditional recommendation</b> 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. <b>Switch to a TNFi biologic over adding MTX to an IL-12/23i biologic (PICO 36)</b> <b>Conditional recommendation</b> 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. <b>Switch to an IL-17i biologic over adding MTX to an IL-12/23i biologic (PICO 37).</b> <b>Conditional recommendation</b> 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  $\geq 1$  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  $\geq 12$  and a body surface area score of  $\geq 10$ . In clinical practice, however, the PASI tool is not standardly utilized given its cumbersome nature. In 2007, the National Psoriasis Foundation published an expert consensus statement, which defined moderate-to-severe disease as a body surface area of  $\geq 5\%$  (68). In cases in which the involvement is in critical areas, such as the face, hands or feet, nails, intertriginous areas, scalp, or where the burden of the disease causes significant disability or impairment of physical or mental functioning, the disease can be severe despite the lower amount of surface area of skin involved. The need to factor in the unique circumstances of the individual patient is of critical importance, but this threshold provides some guidance in the care of patients.



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

## Holroyd CR et al., 2019 [12].

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

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

### Zielsetzung/Fragestellung

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

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

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

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

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

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

#### Recherche/Suchzeitraum:

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

#### LoE/ GoR:

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

### **Empfehlungen: For patients receiving biologic therapy**

#### Empfehlung 1 (grade 2C, SOA 94%)

For patients receiving biologic therapy Monitoring on treatment

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

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

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

---

### **Smith CH et al., 2020 [20].**

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

#### **Zielsetzung/Fragestellung**

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

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

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

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

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR:

Table I.3 Overall quality of outcome evidence in GRADE

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

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

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

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

↑

## Empfehlungen

### Using biologic therapy

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

### Criteria for biologic therapy

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

- the psoriasis is extensive [defined as body surface area (BSA) > 10% or Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 10]
- the psoriasis is severe at localized sites and associated with significant functional impairment and/or high levels of distress (for example nail disease or involvement of high-impact and difficult-to-treat sites such as the face, scalp, palms, soles, flexures and genitals).
- R5 (↑) Consider biologic therapy earlier in the treatment pathway (e.g. if methotrexate has failed, is not tolerated or is contraindicated) in people with psoriasis who fulfil the disease severity criteria and who also have active psoriatic arthritis (see the NICE musculoskeletal conditions overview)<sup>8</sup> 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](http://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)<sup>9</sup>
  - 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.<sup>10-13</sup> \*Please note that brodalumab is not licensed for psoriatic arthritis.

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

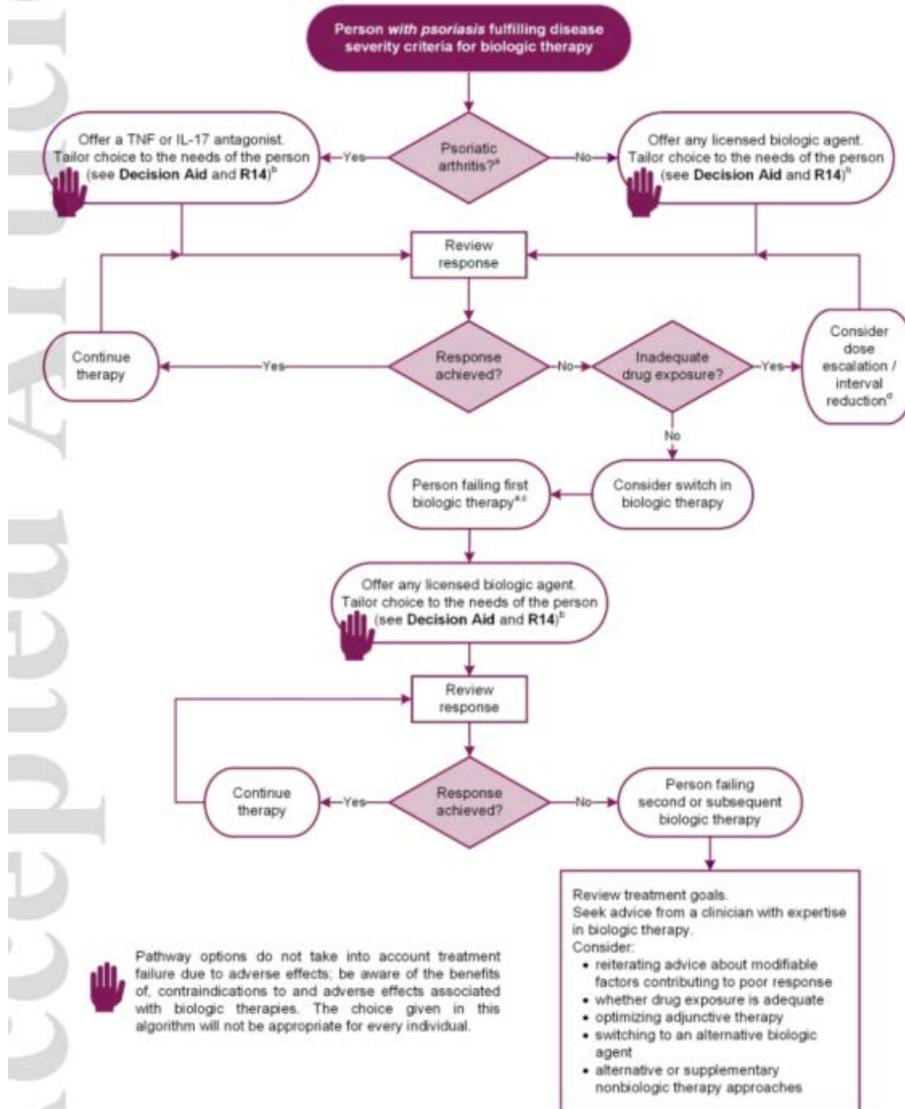
What to do when a second or subsequent biologic therapy fails in adults

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

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

*Please use in conjunction with the summary of recommendations*

© British Association of Dermatologists



**Figure legends**

Backgroundinfos aus Leitlinien: siehe Anhang

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

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

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Arthritis, Psoriatic] explode all trees
2	(psoria* NEAR/3 (arthriti* OR arthropath*)):ti,ab,kw
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Apr 2015 to present, in Cochrane Reviews

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 08.04.2020

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

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 08.04.2020

#	Suchfrage
1	Arthritis, Psoriatic[mh]
2	psoria*[tiab] AND (arthriti*[tiab] OR arthropath*[tiab])
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	(#4) AND ("2015/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

## Referenzen

1. **Champs B, Degboe Y, Barnetche T, Cantagrel A, Ruysse-Witrand A, Constantin A.** Short-term risk of major adverse cardiovascular events or congestive heart failure in patients with psoriatic arthritis or psoriasis initiating a biological therapy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *RMD Open* 2019;5(1):e000763.
2. **Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, Soriano ER, Laura Acosta-Felquer M, Armstrong AW, et al.** Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(5):1060-1071.
3. **Conway R, Carey JJ.** Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis. *Pain* 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](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](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](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](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-350/2018-08-16_Geltende-Fassung_Ixekizumab_D-343.pdf).
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 21. Februar 2019 - Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis) [online]. Berlin (GER): GBA; 2019. [Zugriff: 14.04.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-379/2019-02-21\\_Geltende-Fassung\\_Tofacitinib\\_PsA\\_D-373.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-379/2019-02-21_Geltende-Fassung_Tofacitinib_PsA_D-373.pdf).

11. **Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al.** European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016;75(3):499-510.
12. **Holroyd CR, Seth R, Bukhari M, Malaviya A, Holmes C, Curtis E, et al.** The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(2):e3-e42.
13. **Holroyd CR, Seth R, Bukhari M, Malaviya A, Holmes C, Curtis E, et al.** The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis - executive summary. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(2):220-226.
14. **Kawalec P, Holko P, Mocko P, Pilc A.** Comparative effectiveness of abatacept, apremilast, secukinumab and ustekinumab treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Rheumatol Int* 2018;38(2):189-201.
15. **Ramiro S, Smolen JS, Landewe R, van der Heijde D, Dougados M, Emery P, et al.** Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(3):490-498.
16. **Reygaerts T, Mitrovic S, Fautrel B, Gossec L.** Effect of biologics on fatigue in psoriatic arthritis: a systematic literature review with meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2018;85(4):405-410.
17. **Ruysen-Witrand A, Perry R, Watkins C, Braileanu G, Kumar G, Kiri S, et al.** Efficacy and safety of biologics in psoriatic arthritis: a systematic literature review and network meta-analysis. *RMD Open* 2020;6(1).
18. **Simons N, Degboe Y, Barnetche T, Cantagrel A, Ruysen-Witrand A, Constantin A.** Biological DMARD efficacy in psoriatic arthritis: a systematic literature review and meta-analysis on articular, enthesitis, dactylitis, skin and functional outcomes. *Clin Exp Rheumatol* 2020.
19. **Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al.** Special article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation guideline for the treatment of psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(1):5-32.
20. **Smith CH, Yiu ZZ, Bale T, Burden AD, Coates LC, Edwards W, et al.** British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020 - a rapid update. *Br J Dermatol* 2020.
21. **Song GG, Lee YH.** Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and apremilast in patients with active psoriatic arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Drug Investig* 2019;39(5):421-428.
22. **Song GG, Lee YH.** Relative efficacy and safety of apremilast, secukinumab, and ustekinumab for the treatment of psoriatic arthritis. *Z Rheumatol* 2018;77(7):613-620.
23. **Spanish Society of Rheumatology (SER).** Clinical practice guideline for the treatment of patients with axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: ESPOGUÍA 2015 Update [online]. Madrid (ESP): SER; 2018. [Zugriff: 14.04.2020]. URL: [https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/03/ENGLISH\\_GPC\\_Tratamiento\\_EspAax\\_APs\\_2018\\_DEF.pdf](https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/03/ENGLISH_GPC_Tratamiento_EspAax_APs_2018_DEF.pdf).
24. **Ungprasert P, Thongprayoon C, Davis JM 3rd.** Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to traditional

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

## Anhang

Smith CH et al., 2020 [20].

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

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

TABLE S2: DECISION AID – BIOLOGIC THERAPY FOR PSORIASIS								
This is a decision aid to help clinicians and patients decide their treatment choice and not a comprehensive data source or replacement for the individual drug Summary of Product Characteristics. Please use in conjunction with the published guidelines, pathway algorithm and discussions in the online supporting information document.								
Questions you might want to ask	How do I take it?		How effective is it?		How common are the side effects?		Is there anything else to consider?	
	How often do I need to inject the treatment?*	For how long has this treatment been around?†	Roughly what proportion of people becomes clear or nearly clear (PASI90) after 3-4 months?‡	What is the likelihood of staying on this treatment past 1 year?§	Roughly what proportion of people stops their treatment in the first 3-4 months due to unwanted effects?‡	Roughly what proportion of people gets a serious infection in the first 3-4 months?***	What are some of the conditions that would make your doctor hesitant about giving you the treatment?††	What if I have psoriatic arthritis?
TNF								
Adalimumab	1 injection under the skin, every other week	Since 2008	 41%	77-81% chance <sup>1</sup>	 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 <sup>1</sup>	 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 <sup>1</sup>	 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 <sup>1</sup>	 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](http://www.medicines.org.uk))

‡‡ Requires attendance to hospital

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

6

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

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

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

**2020-B-079**

**Kontaktdaten**

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

Indikation gemäß Beratungsantrag

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

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

Neben Gewichtsreduktion, körperlicher Aktivität, physikalischer Therapie und Einstellung von Rauchen, haben NSAIDs und lokale Steroidinjektionen einen festen Stellenwert in der PsA-Therapie. In den spezifischen Therapie-Algorithmen folgen nach cDMARDs (MTX, LEF, SSZ, CSA, Apremilast) und 1–2 Versuchen mit TNF $\alpha$ -Inhibitoren, IL-12/IL-23-Inhibitoren oder IL-17-Inhibitoren. Da letztere eine sehr gute Wirkung auf die Hautpsoriasis zeigen, werden bei PsA mit starkem Hautbefall IL-17-Inhibitoren durchaus auch vor TNF-Inhibitoren eingesetzt; andererseits sind IL-17-Inhibitoren bei anamnestischen Hinweisen auf entzündliche Darmerkrankungen eher kontraindiziert. TNF $\alpha$ -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](http://www.akdae.de)); Stand: 11.05.2020

Indikation gemäß Beratungsantrag

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

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

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

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

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

<b>Kontaktdaten</b> Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> ); Stand: 11.05.2020
Indikation gemäß Beratungsantrag
<p>6. Bei aktiver PsA nach Versagen oder Kontraindikation von TNF-Inhibitor, cDMARD (inklusive Apremilast) und IL-17-Inhibitoren sind Versuche mit Abatacept, Tofacitinib oder neuen Substanzen indiziert, z. B. Guselkumab (Anti-p19 sub-unit von IL-23), Upadacitinib, Filgotinib (in Deutschland noch nicht auf dem Markt) (Jak-Inhibitoren).</p> <p>Aus diesen Darlegungen wird deutlich welche breite medikamentöse Palette (mindestens 17 Substanzen) es bei der PsA/Ps zu berücksichtigen gilt und wie sehr ein individuelles therapeutisches Vorgehen erforderlich ist. Dieses orientiert sich einerseits an den Organ-Manifestationen der PsA/Ps, prognostischen Markern, Komorbiditäten, Wirkungen und Nebenwirkungen der Arzneimittel, sowie an bekannten Kontraindikationen einzelner Substanzen.</p>
<b>Literatur</b> <ol style="list-style-type: none"><li>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.</li><li>2. Coates LC, Helliwell PS: Psoriatic arthritis: state of the art review. Clin Med (Lond) 2017; 17: 65-70.</li><li>3. Ocampo DV, Gladman D: Psoriatic arthritis. F1000Res 2019; 8.</li><li>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.</li></ol>

**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 gemäß Beratungsantrag: 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