

Zusammenfassende Dokumentation

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

Risankizumab

Vom 19. Mai 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	15
4.	Verfahrensablauf.....	16
5.	Beschluss	18
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	25
B.	Bewertungsverfahren	29
1.	Bewertungsgrundlagen	29
2.	Bewertungsentscheidung.....	29
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	29
2.2	Nutzenbewertung	29
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	30
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	31
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	35
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	36
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	36
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	37
5.1	Stellungnahme: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	37

5.2	Stellungnahme: Amgen GmbH.....	60
5.3	Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	65
5.4	Stellungnahme: UCB Pharma GmbH.....	70
5.5	Stellungnahme: LEO Pharma GmbH	77
5.6	Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie	82
5.7	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	89
D.	Anlagen.....	94
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	94
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	101

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 Risankizumab (Skyrizi) wurde am 1. Juni 2019 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 15. November 2021 hat Skyrizi die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 30. November 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 Risankizumab

mit dem neuen Anwendungsgebiet (Skyrizi allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.) eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

Skyrizi allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.05.2022):

siehe zugelassenes 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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Risankizumab:

- 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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Risankizumab:

- der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

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

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

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

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

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

zu 1. Im Indikationsgebiet Psoriasis-Arthritis sind folgende Wirkstoffe verschiedener Wirkstoffklassen zugelassen:

- steroidale Antirheumatika: Prednisolon, Prednison, Triamcinolon
- nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR): z. B. Acemetacin
- klassische synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARDs): Methotrexat, Leflunomid
- biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (bDMARDs):
 - TNF-alpha-Inhibitoren: Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab
 - Interleukin-Inhibitoren: Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab, Ustekinumab
 - 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.
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Upadacitinib vom 15. Juli 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.

Risankizumab ist zugelassen für Erwachsene, die auf eine vorangegangene Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Für diese Patientinnen und Patienten ist eine alleinige Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika oder Glukokortikoiden nicht mehr adäquat. Auch wenn insbesondere die lokale Injektion von Glukokortikoiden ggf. bei einigen Patientinnen und 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.

Der Inhibitor der T-Zell-Aktivierung Abatacept sowie der Phosphodiesterase-4-Inhibitor Apremilast besitzen bei der Therapie der aktiven Psoriasis-Arthritis keinen relevanten Stellenwert und werden durch die aktuellen Therapieempfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR 2020)² nur nachrangig für eine Therapie in Betracht gezogen. Beide Wirkstoffe werden vor dem Hintergrund der vielfältigen Therapieoptionen daher nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen.

Zudem wird darauf hingewiesen, dass das Nutzen-Risiko-Profil der JAK-Inhibitoren Tofacitinib und Upadacitinib derzeit seitens der EMA im Rahmen eines PRAC-Verfahrens überprüft wird. Auch der Stellenwert des selektiven IL-23-Inhibitors Guselkumab ist vor dem Hintergrund des nicht belegten Zusatznutzens und fehlender Leitlinienempfehlungen nicht abschließend beurteilbar. Aus diesem Grund werden Tofacitinib, Upadacitinib und Guselkumab zum jetzigen Zeitpunkt bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

- 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 Patientinnen und Patienten wird gemäß den aktuellen Therapieempfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR 2020)² die Therapie mit einem TNF-alpha-Inhibitor (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab), einem Interleukin-17-Inhibitor (Ixekizumab und Secukinumab) oder einem Interleukin-12/23-Inhibitor (Ustekinumab) empfohlen.

Für 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

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

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

- 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 Risankizumab wie folgt bewertet:

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

Für Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ist ein Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

- 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 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 Risankizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung für Patientenpopulation a) und b):

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

Bei den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Zwillingsstudien mit identischem Studienprotokoll. In beiden Studien wurde Risankizumab im Vergleich zu Placebo und Ustekinumab bei Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis untersucht. Eingeschlossen wurden jeweils Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (betroffene Körperoberfläche [BSA] ≥ 10 %, Psoriasis Area and Severity Index [PASI] ≥ 12 und Static Physician's Global Assessment [sPGA] ≥ 3), die für eine systemische Therapie oder Fototherapie infrage kamen und die laut lokaler Fachinformation für eine Therapie mit Ustekinumab geeignet waren. Das Vorliegen einer Psoriasis-Arthritis war keine

Voraussetzung für den Einschluss in die Studien. Dennoch konnten auch Patientinnen und Patienten in die Studien eingeschlossen werden, die neben der Plaque-Psoriasis zusätzlich eine Psoriasis-Arthritis aufwiesen. Patientinnen und Patienten mit einer positiven Vorgeschichte der Psoriasis-Arthritis oder einer vermuteten Psoriasis-Arthritis wurden gemäß CASPAR (*Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis*) in ausgewählten Studienzentren evaluiert und bei einer bestätigten Psoriasis-Arthritis weitere Erhebungen durchgeführt.

Das Design der beiden Studien umfasste eine Screeningphase (1 bis 6 Wochen), der sich eine 52-wöchige, verblindete Behandlungsphase (letzte Dosis der Studienmedikation in Woche 40) anschloss. Die Patientinnen und Patienten konnten im Anschluss entweder die Studienteilnahme beenden oder an einer offenen Extensionsstudie (Studie M15-997) teilnehmen. Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Daten zum Behandlungsende nach 52 Wochen.

Die primären Endpunkte beider Studien waren PASI 90 und ein sPGA-Wert von 0 oder 1 zu Woche 16. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen.

Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind grundsätzlich nur diejenigen Patientinnen und Patienten relevant, die neben einer Plaque-Psoriasis auch eine Psoriasis-Arthritis aufwiesen. Der pharmazeutische Unternehmer legt dementsprechend aus beiden Studien Auswertungen zu der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten vor, die gemäß CASPAR eine aktive Psoriasis-Arthritis hatten. Es ist nicht auszuschließen, dass von der Teilpopulation des pharmazeutischen Unternehmers auch Patientinnen und Patienten ohne vorherige DMARD-Therapie umfasst sind. Eine weitere Einschränkung dieser Teilpopulation auf Patientinnen und Patienten, die zuvor eine Behandlung mit mindestens einem DMARD erhalten haben, erfolgte nicht. Darüber hinaus wurden keine getrennten Analysen für die Patientenpopulationen a) und b) vorgelegt. Da Angaben zur Vortherapie der Patientinnen und Patienten fehlen, ist eine adäquate Operationalisierung beider Patientenpopulationen nicht möglich.

Gesamtbewertung für Patientenpopulation a)

Aufgrund der fehlenden Informationen zur Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten lassen sich auf Basis der vorgelegten Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber Ustekinumab bei Erwachsenen mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ableiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesamtbewertung für Patientenpopulation b)

Aufgrund der fehlenden Informationen zur Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten lassen sich auf Basis der vorgelegten Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber Ustekinumab bei Erwachsenen mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, 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 Risankizumab.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Skyrizi allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver

Psoriasis-Arthritis, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

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 MTX, bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCTs UltIMMa-1 und UltIMMa-2 vor, welche Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab bei Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis untersuchen. Es wurden Patientinnen und Patienten analysiert, die zusätzlich auch eine Psoriasis-Arthritis aufwiesen. Ob diese zuvor eine DMARD-Therapie erhielten, ist jedoch unklar. Darüber hinaus wurde nicht nach Vortherapie mit einem bDMARD unterteilt, so dass eine Zuordnung der Patientinnen und Patienten zu den vom G-BA definierten Patientenpopulationen nicht möglich ist.

Aufgrund fehlender Angaben zur Vorbehandlung lassen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen von Risankizumab ableiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Zu Patientenpopulation b)

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

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCTs UltIMMa-1 und UltIMMa-2 vor, welche Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab bei Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis untersuchen. Es wurden Patientinnen und Patienten analysiert, die zusätzlich auch eine Psoriasis-Arthritis aufwiesen. Ob diese zuvor eine DMARD-Therapie erhielten, ist jedoch unklar. Darüber hinaus wurde nicht nach Vortherapie mit einem bDMARD unterteilt, so dass eine Zuordnung der Patientinnen und Patienten zu den vom G-BA definierten Patientenpopulationen nicht möglich ist.

Aufgrund fehlender Angaben zur Vorbehandlung lassen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen von Risankizumab ableiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

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

Den Angaben werden die Daten aus dem Beschluss des G-BA zu Ixekizumab aus dem Jahr 2018³ sowie aus den Beschlüssen zu Secukinumab, Guselkumab und Upadacitinib aus dem Jahr 2021^{4,5,6} zugrunde gelegt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Skyrizi (Wirkstoff: Risankizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 04.03.2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Risankizumab ist durch in der Therapie von Erwachsenen mit Psoriasis-Arthritis erfahrene Ärztinnen und Ärzte vorgesehen.

Bei Patienten, die nach 16 Wochen der Behandlung kein Ansprechen zeigen, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2022).

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.

Risankizumab 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:

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.

⁶ Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA zu Upadacitinib vom 15. Juli 2021.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Risankizumab	Kontinuierlich, 1 x alle 84 Tage	4,3	1	4,3
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a) und b)				
Adalimumab	Kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Certolizumab Pegol	Kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Etanercept	Kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Golimumab	Kontinuierlich, 1 x monatlich (immer am selben Tag)	12	1	12
Infliximab	Kontinuierlich, 1 x alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Ixekizumab	Kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13	1	13
Secukinumab	Kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12
Ustekinumab	Kontinuierlich, 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)⁷.

⁷ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Risankizumab	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	4,3	4,3 x 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a) und b)					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Certolizumab Pegol	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
Etanercept	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	52,1	52,1 x 50 mg
Golimumab	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	12	12 x 50 mg
Infliximab	5 mg/kg = 385 mg	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 (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Risankizumab 150 mg	1 ILO	4 956,49 €	1,77 €	0,00 €	4 954,72 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab 40 mg ⁸	6 ILO	2 859,17 €	1,77 €	228,57 €	2 628,83 €
Certolizumab Pegol 200 mg ⁸	6 ILO	2 859,17 €	1,77 €	228,57 €	2 628,83 €
Etanercept 50 mg ⁸	12 ILO	2 859,17 €	1,77 €	228,57 €	2 628,83 €
Golimumab 50 mg ⁸	3 IFE	2 605,92 €	1,77 €	0,00 €	2 604,15 €
Infliximab 100 mg ⁸	5 PIK	3 490,53 €	1,77 €	280,08 €	3 208,68 €
Ixekizumab 80 mg	3 IFE	3 989,28 €	1,77 €	0,00 €	3 987,51 €
Secukinumab 150 mg	6 ILO	4 653,99 €	1,77 €	0,00 €	4 652,22 €
Secukinumab 300 mg	3 ILO	4 653,99 €	1,77 €	0,00 €	4 652,22 €
Ustekinumab 45 mg	1 ILO	5 284,67 €	1,77 €	298,52 €	4 984,38 €
1. Abkürzungen: IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze; ILO = Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates					

Stand Lauer-Tabax: 1. Mai 2022

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.

Diagnostik auf Tuberkulose

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

⁸ Festbetrag

für *Mycobacterium tuberculosis-complex* (außer BCG)) sowie um eine Thoraxröntgenaufnahme. Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Risankizumab als zu bewertendes Arzneimittel ebenfalls erforderlich, nicht jedoch bei der Anwendung von Ixekizumab und Secukinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Diagnostik der chronischen Hepatitis B

Patientinnen und Patienten sind auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind hingegen bei der Anwendung von Ixekizumab, Secukinumab und Ustekinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie sowie beim zu bewertenden Arzneimittel Risankizumab nicht erforderlich.

Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich⁹. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

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

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Risankizumab	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für <i>Mycobacterium tuberculosis-complex</i> (außer BCG) (GOP 32670)	1	58,00 €	58,00 €
	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,45 €	16,45 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab Infliximab	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für	1	58,00 €	58,00 €

⁹ „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/11“ https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-011l_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr
Ustekinumab	Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)			
	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,45 €	16,45 €
Adalimumab Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab Infliximab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ¹⁰	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ¹¹	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.

¹⁰ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv.

¹¹ Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloge möglich

4. **Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Dezember 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie zuletzt bestätigt.

Am 30. November 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Risankizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. November 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 Risankizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 21. Februar 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 11. April 2022 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Mai 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Mai 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Dezember 2021	Bestätigung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. April 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. April 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	20. April 2022 3. Mai 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Mai 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Mai 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

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)

Risankizumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis, Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat)

Vom 19. Mai 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Mai 2022 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 19. Mai 2022 (BAnz AT 22.06.2022 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Risankizumab gemäß dem Beschluss vom 2. November 2019 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Risankizumab

Beschluss vom: 19. Mai 2022

In Kraft getreten am: 19. Mai 2022

BAnz AT 30.06.2022 B5

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. November 2021):

Skyrizi allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Mai 2022):

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 Risankizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- 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 Risankizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹²

¹² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-156) sofern nicht anders indiziert.

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

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

- 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.
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 Patientinnen und 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 Skyrizi (Wirkstoff: Risankizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. März 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Risankizumab ist durch in der Therapie von Erwachsenen mit Psoriasis-Arthritis erfahrene Ärztinnen und Ärzte vorgesehen.

Bei Patienten, die nach 16 Wochen der Behandlung kein Ansprechen zeigen, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

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/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Risankizumab	21 305,30 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,45 €
Gesamt	21 379,75 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11 435,41 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	11 616,26 €
Certolizumab Pegol	11 435,41 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	11 616,26 €
Etanercept	11 413,50 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	11 594,35 €
Golimumab	10 416,60 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	10 597,45 €
Infliximab	16 685,14 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	16 865,99 €
Ixekizumab	17 279,21 €
Secukinumab	9 304,44 € - 18 608,88 €
Ustekinumab	21 432,83 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,45 €
Gesamt	21 507,28 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. 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/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Risankizumab	21 305,30 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,45 €
Gesamt	21 379,75 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11 435,41 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	11 616,26 €
Certolizumab Pegol	11 435,41 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	11 616,26 €
Etanercept	11 413,50 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	11 594,35 €
Golimumab	10 416,60 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	10 597,45 €
Infliximab	16 685,14 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	16 865,99 €
Ixekizumab	17 279,21 €
Secukinumab	9 304,44 € - 18 608,88 €
Ustekinumab	21 432,83 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,45 €
Gesamt	21 507,28 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Mai 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Entfällt					
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
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 auf den Internetseiten des G-BA am 19. Mai 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 19. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Donnerstag, 30. Juni 2022
BAnz AT 30.06.2022 B5

Seite 1 von 4

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)
Risankizumab
(neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis, Monotherapie
oder in Kombination mit Methotrexat)**

Vom 19. Mai 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Mai 2022 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 19. Mai 2022 (BAnz AT 22.06.2022 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Risankizumab gemäß dem Beschluss vom 2. November 2019 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Risankizumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. November 2021):

Skyrizi allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Mai 2022):

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 Risankizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- 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), gegebenenfalls in Kombination mit Methotrexat

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-156), sofern nicht anders indiziert.



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Erläuterungen:

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

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

- 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.

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 Patientinnen und 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 Skyrizi (Wirkstoff: Risankizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 4. März 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Risankizumab ist durch in der Therapie von Erwachsenen mit Psoriasis-Arthritis erfahrene Ärztinnen und Ärzte vorgesehen.

Bei Patienten, die nach 16 Wochen der Behandlung kein Ansprechen zeigen, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

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/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Risankizumab	21 305,30 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,45 €
Gesamt	21 379,75 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11 435,41 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	11 616,26 €
Certolizumab Pegol	11 435,41 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	11 616,26 €
Etanercept	11 413,50 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	11 594,35 €
Golimumab	10 416,60 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	10 597,45 €
Infliximab	16 685,14 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	16 865,99 €
Ixekizumab	17 279,21 €
Secukinumab	9 304,44 € – 18 608,88 €
Ustekinumab	21 432,83 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,45 €
Gesamt	21 507,28 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Mai 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. 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/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Risankizumab	21 305,30 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,45 €
Gesamt	21 379,75 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11 435,41 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	11 616,26 €
Certolizumab Pegol	11 435,41 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	11 616,26 €



Etanercept	11 413,50 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	11 594,35 €
Golimumab	10 416,60 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	10 597,45 €
Infliximab	16 685,14 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	16 865,99 €
Ixekizumab	17 279,21 €
Secukinumab	9 304,44 € – 18 608,88 €
Ustekinumab	21 432,83 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	74,45 €
Gesamt	21 507,28 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Entfällt					
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
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 auf den Internetseiten des G-BA am 19. Mai 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 19. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. November 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Risankizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Risankizumab (Neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis, Monotherapie)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Risankizumab (Neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis, Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.03.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2022
- **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 2021-12-01-D-744)

Modul 1

(pdf 280,01 kB)

Modul 2

(pdf 138,56 kB)

Modul 3

(pdf 1,37 MB)

Modul 4

(pdf 2,50 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/761/>

01.03.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Risankizumab (Neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis, Monotherapie
Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 6,47 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Risankizumab (Skyrizi)

Skyrizi allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Patientenpopulation der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Risankizumab:

- 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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Risankizumab:

- 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

Stand der Information: Dezember 2021

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 613,13 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2022
 - Mündliche Anhörung: 11.04.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.04.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

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

(doc 57,50 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.03.2022** 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 - Risankizumab - 2021-12-01-D-744*). 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 beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

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

Die mündliche Anhörung wird am 11.04.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.04.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Risankizumab (Neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis, Monotherapie)

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.06.2019 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | als **RSS-Feed**

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11. April 2022 um 10:45 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	21.03.2022
Amgen GmbH	18.03.2022
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	18.03.2022
UCB Pharma GmbH	21.03.2022
LEO Pharma GmbH	22.03.2022
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.	21.03.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.03.2022

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Frau Dr. Claes	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Leitwein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Bauer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Schaser	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Amgen GmbH						
Frau Feldhus	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Schulte	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Herr Altmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Müller	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
UCB Pharma GmbH						
Frau Dr. Dehmlow	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dorff	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
LEO Pharma GmbH						
Frau Dr. Link	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Macheleidt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.						
Herr Prof. Krüger	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	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

Datum	18.03.2022
Stellungnahme zu	Risankizumab (SKYRIZI®)
Stellungnahme von	<i>AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG</i> <i>Mainzer Straße 81</i> <i>65189 Wiesbaden</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (Bericht-Nr. 1295) von SKYRIZI® (Risankizumab) in der Indikation Psoriasis-Arthritis (PsA) durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).</p> <p>Es handelt sich dabei um die frühe Nutzenbewertung zur folgenden Indikationserweiterung von Risankizumab: Skyrizi® allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Der G-BA hat folgende Populationen und zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) für das Indikationsgebiet festgelegt, die im Nutzenbericht des IQWiG ebenfalls dargestellt werden:</p> <p>A) Für erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-naive Patienten):</p> <p>TNF-Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL-17-Inhibitor (Ixekizumab, Secukinumab oder <u>Ustekinumab</u>), ggf. in Kombination mit Methotrexat</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>B) Für erwachsene Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (bDMARD-erfahrene Patienten):</p> <p>der Wechsel auf ein anderes bDMARD (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder <u>Ustekinumab</u>), ggf. in Kombination mit Methotrexat</p> <p>Nachfolgend nimmt AbbVie zu den folgenden Aspekten der IQWiG-Nutzenbewertung Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Risankizumab für Patienten mit aktiver PsA und gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer PsO 2. Die Vorbehandlung der PsA-Teilpopulation ist adäquat und entspricht der Versorgungsrealität 3. Es ist ein Zusatznutzen von Risankizumab für alle Patienten mit einer aktiven PsA und gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer PsO abzuleiten 4. Zusätzliche Analysen zu den Responderanalysen der Endpunkte bezogen auf die Hautsymptomatik (PASI75/ PASI90) 5. Therapiekosten für Patienten über 100 kg 6. Beachtung des Herstellerrabattes in den Therapiekosten 	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
7. Subkutane Darreichungsformen Infliximab	
<p>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Risankizumab für Patienten mit aktiver PsA und gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer PsO</p> <p>Bei der PsA handelt es sich um eine heterogene und multifaktorielle Erkrankung. Das Krankheitsbild erstreckt sich über verschiedene klinische Domänen (z.B. an Haut und Nägeln sowie den Gelenken, der Wirbelsäule oder den Sehnen bzw. Sehnenansätzen), wobei die Krankheitsaktivität in den einzelnen Domänen patientenindividuell unterschiedlich ausgeprägt ist. Die PsA ist eng mit der Psoriasis assoziiert, weshalb sich der Gebrauch des angelsächsischen Begriffs „Psoriatic Disease“ etabliert hat (1-3). In der Regel weisen PsA-Patienten zunächst psoriatische Hauterscheinungen auf bevor nach durchschnittlich zehn Jahren eine PsA diagnostiziert wird (4).</p> <p>Bei PsA-Patienten, die eine gleichzeitige mittelschwere bis schwere Psoriasis haben, trägt die Hautmanifestation maßgeblich zur Krankheitslast bei. Die Haut schuppt sich stark, brennt, juckt und schmerzt. Neben den körperlichen Beschwerden, die eine starke Hautbeteiligung mit sich bringen, leiden Patienten auch häufig unter einem geringen Selbstwertgefühl und Scham, v.a. wenn sichtbare Hautareale betroffen sind. Ein Rückzug aus dem sozialen Leben und Depressionen können die Folge sein (5, 6).</p> <p>Mit der Zulassung von Risankizumab steht ein weiterer Vertreter der Wirkstoffgruppe der Interleukin (IL) 23 Inhibitoren zur Therapie der PsA zur Verfügung, um den ungedeckten medizinischen Bedarf mit einer neuen Behandlungsmöglichkeit zu verbessern.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Nutzendossier wurden Daten aus den PsO-Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 dargestellt. In diese Studien waren auch Patienten mit einer nach CASPAR-klassifizierten PsA eingeschlossen, die der Zielpopulation von Risankizumab entsprechen. Für diese PsA-Teilpopulation liegen direktvergleichende Daten gegenüber der ZVT Ustekinumab vor. Die Daten der beiden Zwillingsstudien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 wurden metaanalytisch zusammengefasst.</p> <p>Auf Basis der Metaanalyse zeigt sich für Risankizumab im direkten Vergleich mit Ustekinumab ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für PsA-Patienten mit gleichzeitiger mittel-schwerer bis schwerer Psoriasis.</p> <p>Risankizumab weist in mehreren patientenrelevanten Endpunkten und verschiedenen Krankheitsdomänen der PsA eine deutliche Überlegenheit gegenüber Ustekinumab zu Woche 52 auf (Modul 4A):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unter Risankizumab erreichten statistisch signifikant mehr Patienten eine nahezu erscheinungsfreie Haut, gemessen am PASI90-Ansprechen und PASI75-Ansprechen. • Statistisch signifikante Vorteile von Risankizumab konnten zudem in PsA-spezifischen Endpunkten demonstriert werden. Patienten unter Risankizumab erreichten gegenüber Ustekinumab eine stärkere Verbesserung der Krankheitsaktivität, gemessen am DAS28-CRP, sowie eine Verringerung der Anzahl der geschwollenen Gelenke, gemessen am SJC28. Der Unterschied in der mittleren Veränderung im SJC28 gegenüber Baseline beträgt 5,1 geschwollene Gelenk zugunsten von Risankizumab. 	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 vor. Beide Studien waren bereits Gegenstand der Erstbewertung des Wirkstoffes Risankizumab in der Indikation Plaque-Psoriasis.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung sind grundsätzlich nur diejenigen Patientinnen und Patienten relevant, die neben einer Plaque-Psoriasis auch eine Psoriasis-Arthritis aufwiesen. Der pharmazeutische Unternehmer legt dementsprechend aus beiden Studien Auswertungen zu der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten vor, die gemäß CASPAR eine aktive Psoriasis-Arthritis hatten. Es ist nicht auszuschließen, dass von der Teilpopulation des pharmazeutischen Unternehmers auch Patientinnen und Patienten ohne vorherige DMARD-Therapie umfasst sind. Eine weitere Einschränkung dieser Teilpopulation auf Patientinnen und Patienten, die zuvor eine Behandlung mit mindestens einem DMARD erhalten haben, erfolgte nicht. Darüber hinaus wurden keine getrennten Analysen für die Patientenpopulationen a) und b) vorgelegt. Da Angaben zur Vortherapie der Patientinnen und Patienten fehlen, ist eine adäquate Operationalisierung beider Patientenpopulationen nicht möglich.</p> <p><u>Gesamtbewertung für Patientenpopulation a)</u></p> <p>Aufgrund der fehlenden Informationen zur Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten lassen sich auf Basis der vorgelegten Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber Ustekinumab bei Erwachsenen mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Diese statistisch signifikanten Ergebnisse werden zudem von den numerischen Vorteilen gegenüber Ustekinumab in der körperlichen Funktionsfähigkeit (gemessen anhand des health assessment questionnaire – disability index $\geq 0,3$, HAQ-DI $\geq 0,3$), der Anzahl der druckschmerzhaften Gelenke (TJC28) und der patientenberichteten globalen Krankheitsaktivität (gemessen anhand des Endpunktes patient's global assessment of disease activity, PtGADA) gestützt. • Zudem zeigt Risankizumab ein konsistentes und gut charakterisiertes Sicherheitsprofil, das vergleichbar ist mit dem von Ustekinumab. <p>Die ergänzende Evidenz aus den PsA-Teilpopulationen der direktvergleichenden Studien IMMvent gegenüber Adalimumab und der direktvergleichenden Studie IMMerge gegenüber Secukinumab demonstrieren zudem Vorteile in hautspezifischen Endpunkten gegenüber zwei weiteren ZVTn. Auch die pivotalen placebokontrollierten Zulassungsstudien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 bestätigen das gute Ansprechen von Risankizumab in der PsA. Risankizumab konnte somit Vorteile in sechs RCTs, davon vier direktvergleichende gegenüber drei ZVTn, in der Psoriasis-Arthritis zeigen. Den Vorteilen von Risankizumab stehen keine bewertungsrelevanten Nachteile gegenüber.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Bei PsA-Patienten mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Psoriasis, trägt die Hautmanifestation maßgeblich zur Krankheitslast bei. Auf Basis einer breiten Datenlage werden die zahlreichen positiven Effekte von Risankizumab dargestellt. Die Vorteile von Risankizumab</p>	<p>eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ableiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p><u>Gesamtbewertung für Patientenpopulation b)</u></p> <p>Aufgrund der fehlenden Informationen zur Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten lassen sich auf Basis der vorgelegten Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber Ustekinumab bei Erwachsenen mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ableiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wurden umfassend in sechs randomisierten kontrollierten Studien, davon vier direktvergleichenden Studien gegenüber drei durch den G-BA anerkannten ZVTen, bestätigt. Es zeigen sich somit statistisch signifikante Vorteile bei der Hautsymptomatik (PASI75/90), der Gelenksymptomatik (SJC28) und der Krankheitsaktivität (DAS28-CRP) aus der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 sowie Effekte auf die Haut bei Betrachtung der Studien IMMerge und IMMvent. Die PsA-Studien KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2 unterstreichen zudem die zahlreichen Vorteile der Risankizumab-Behandlung und das gute Verträglichkeitsprofil. Durch Risankizumab werden daher sowohl die Hautmanifestationen als auch die gelenkspezifischen Manifestationen der PsA adressiert und bietet bei der Behandlung der Patienten einen relevanten Mehrwert. Unter Berücksichtigung dieser deutlichen und zahlreichen Vorteile lässt sich in der Gesamtschau für Risankizumab ein Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit aktiver PsA und gleichzeitig mittelschwerere bis schwerer Psoriasis ableiten.</p>	

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
15, 8-30	<p>Die Vorbehandlung der PsA-Teilpopulation ist adäquat und entspricht der Versorgungsrealität</p> <p>Die vorgelegten Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 werden vom IQWiG für die Nutzenbewertung grundsätzlich als relevant erachtet. Das IQWiG zieht jedoch die vorgelegten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens für Patienten mit einer aktiven PsA und gleichzeitiger mittelschweren bis schweren Psoriasis nicht heran mit der Begründung, dass keine genauen Angaben zu der erfolgten Vorbehandlung der PsA-Teilpopulation vorliegen. Dadurch sei nicht auszuschließen, dass von der Teilpopulation auch Patienten ohne vorherige DMARD-Therapie umfasst sind.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Bei der Bewertung der vorgelegten Studiendaten ist die Vorerkrankung Psoriasis zu berücksichtigen. Die im Dossier zur Ableitung des Zusatznutzens für Risankizumab herangezogene Teilpopulation ist auf Patienten mit einer aktiven PsA und gleichzeitiger mittelschweren bis schweren PsO beschränkt, auf eine entsprechende Psoriasis-Historie zurückblicken. In der Regel weisen PsA-Patienten zunächst psoriatische Hauterscheinungen auf bevor nach durchschnittlich zehn Jahren eine PsA diagnostiziert wird (4). Viele PsA-</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 vor. Beide Studien waren bereits Gegenstand der Erstbewertung des Wirkstoffes Risankizumab in der Indikation Plaque-Psoriasis.</p>

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>Patienten werden daher bereits mehrere Jahre aufgrund ihrer PsO behandelt, bevor eine PsA diagnostiziert wird. Diese Situation spiegelt sich auch in den beiden UltIMMa-Studien wider. In die beiden UltIMMa-Studien wurden Patienten mit mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis eingeschlossen, wobei das gleichzeitige Vorliegen einer PsA nicht ausgeschlossen war. Entsprechend waren die Patienten gemäß ihrer Psoriasis korrekt vorbehandelt. Die dargestellte PsA-Teilpopulation der PsO-Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 bildet somit die Versorgungsrealität ab.</p> <p>Bei dieser PsA-Teilpopulation ist es aufgrund der vorbehandelten PsO-Vorerkrankung weder aus Sicht von AbbVie noch aus Sicht der klinischen Praxis zielführend, auf eine csDMARD-Therapie zurückzukehren. Bei der hier dargestellten relevanten Teilpopulation handelt es sich um Patienten, die alleine durch die mittelschwere bis schwere PsO bereits eine hohe Krankheitslast tragen. Der Einsatz von csDMARDs bzw. konventionellen Systemtherapeutika ist für diese Patientengruppe daher nicht sinnvoll. Stattdessen ist unter Berücksichtigung der Vorerkrankung mit Psoriasis ein Wechsel auf eine bDMARD-Therapie ungeachtet der Vortherapien mit einem csDMARD gerechtfertigt (7).</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass ein Zusatznutzen nur für PsA-Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis abgeleitet wird, sind aus</p>	<p>Für die vorliegende Nutzenbewertung sind grundsätzlich nur diejenigen Patientinnen und Patienten relevant, die neben einer Plaque-Psoriasis auch eine Psoriasis-Arthritis aufwiesen. Der pharmazeutische Unternehmer legt dementsprechend aus beiden Studien Auswertungen zu der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten vor, die gemäß CASPAR eine aktive Psoriasis-Arthritis hatten. Es ist nicht auszuschließen, dass von der Teilpopulation des pharmazeutischen Unternehmers auch Patientinnen und Patienten ohne vorherige DMARD-Therapie umfasst sind. Eine weitere Einschränkung dieser Teilpopulation auf Patientinnen und Patienten, die zuvor eine Behandlung mit mindestens einem DMARD erhalten haben, erfolgte nicht. Darüber hinaus wurden keine getrennten Analysen für die Patientenpopulationen a) und b) vorgelegt. Da Angaben zur Vortherapie der Patientinnen und Patienten fehlen, ist eine adäquate Operationalisierung beider Patientenpopulationen nicht möglich.</p> <p><u>Gesamtbewertung für Patientenpopulation a)</u></p> <p>Aufgrund der fehlenden Informationen zur Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten lassen sich auf Basis der vorgelegten Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber Ustekinumab bei Erwachsenen mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen</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>Sicht von AbbVie die in den UltIMMa-Studien verabreichten Vortherapien als adäquat und labelkonform anzusehen.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Unter Berücksichtigung der bestehenden Vorerkrankung mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis bei der relevanten PsA-Teilpopulation ist eine Umstellung auf eine csDMARD-Therapie nicht sinnvoll und zielführend (7). Die in den UltIMMa-Studien verabreichten Vortherapien sind als adäquat und labelkonform anzusehen. Die dargestellte Metaanalyse ist somit für die Nutzenbewertung relevant und es lässt sich ein Hinweis für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten.</p>	<p>oder diese nicht vertragen haben, ableiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p><u>Gesamtbewertung für Patientenpopulation b)</u></p> <p>Aufgrund der fehlenden Informationen zur Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten lassen sich auf Basis der vorgelegten Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber Ustekinumab bei Erwachsenen mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ableiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>
15f, 31-43	<p>Es ist ein Zusatznutzen von Risankizumab für alle Patienten mit einer aktiven PsA und gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer PsO abzuleiten</p> <p>Die vorgelegten Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 werden vom IQWiG für die Nutzenbewertung grundsätzlich als relevant erachtet. Das IQWiG adressiert in der Nutzenbewertung, dass keine verwertbaren Daten zur Bewertung des Zusatznutzens für die Population A (bDMARD-naive Patienten) und Population B (bDMARD-erfahrene Patienten) separat vorliegen, sondern Aussagen zum Zusatznutzen von Risankizumab für die gesamte Zielpopulation getroffen wurden.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</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><u>Anmerkung:</u></p> <p>AbbVie hat zu den Fragestellungen A und B für die Ableitung des Zusatznutzens zwei direkt vergleichende Studien (UltIMMa-1 und UltIMMa-2) aus der Indikation Plaque-Psoriasis vorgelegt. Die in diesen PsO-Studien enthaltene PsA-Teilpopulation ist durch die Anwendung der CASPAR-Kriterien hinreichend klassifiziert, um die Übertragbarkeit aus den PsO-Studien in die Indikation der PsA zu gewährleisten. Die UltIMMa-1 und UltIMMa-2 Studien basieren auf einem identischen Protokoll (Replikationsstudien) und die Charakteristika der jeweiligen PsA-Teilpopulation sind vergleichbar. Darüber hinaus wurden für die PsA-Teilpopulation verschiedene PsA-spezifische Endpunkte erhoben, die in der Indikation der PsA bereits als patientenrelevante Endpunkte anerkannt wurden. Daher wurde im Dossier eine Meta-Analyse auf Basis von patientenindividuellen Daten vorgenommen (Evidenzstufe Ia).</p> <p>Durch das Heranziehen der PsO-Studien beschränkt sich AbbVie auf die Population an Patienten mit einer aktiven PsA, bei der gleichzeitig eine mittelschwere bis schwere PsO vorliegt. Im Risankizumab-Arm sind dies über beide PsO-Studien hinweg 94 Patienten und im Ustekinumab-Arm 26 Patienten. Eine weitere Unterteilung der PsA-Teilpopulation in Population A und Population B ist aufgrund der geringen Populationsgröße nicht sinnvoll, da die Aussagekraft der statistischen Analysen maßgeblich eingeschränkt wäre. Aus</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 vor. Beide Studien waren bereits Gegenstand der Erstbewertung des Wirkstoffes Risankizumab in der Indikation Plaque-Psoriasis.</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung sind grundsätzlich nur diejenigen Patientinnen und Patienten relevant, die neben einer Plaque-Psoriasis auch eine Psoriasis-Arthritis aufwiesen. Der pharmazeutische Unternehmer legt dementsprechend aus beiden Studien Auswertungen zu der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten vor, die gemäß CASPAR eine aktive Psoriasis-Arthritis hatten. Es ist nicht auszuschließen, dass von der Teilpopulation des pharmazeutischen Unternehmers auch Patientinnen und Patienten ohne vorherige DMARD-Therapie umfasst sind. Eine weitere Einschränkung dieser Teilpopulation auf Patientinnen und Patienten, die zuvor eine Behandlung mit mindestens einem DMARD erhalten haben, erfolgte nicht. Darüber hinaus wurden keine getrennten Analysen für die Patientenpopulationen a) und b) vorgelegt. Da Angaben zur Vortherapie der Patientinnen und Patienten fehlen, ist eine adäquate Operationalisierung beider Patientenpopulationen nicht möglich.</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>diesem Grund hat AbbVie davon abgesehen, eine weitere Unterscheidung in Population A und Population B vorzunehmen.</p> <p>Im Gegensatz zur Bewertung des IQWiG werden die im Dossier dargestellten Ergebnisse zur Meta-Analyse von AbbVie weiterhin für die Ableitung eines Zusatznutzens für beide Fragestellungen als relevant erachtet. Es ist zu beachten, dass eine weitere Unterteilung der Patienten in Population A und Population B nicht sinnvoll ist, da die Unterteilung zu einer Reduktion der Patientenzahl und damit zu einer Einschränkung der Aussagekraft der Ergebnisse führt. In der vorliegenden Situation ist es daher gerechtfertigt den Zusatznutzen für die gesamte PsA-Teilpopulation mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer PsO für beide Fragestellungen gemeinsam abzuleiten. Dennoch reicht AbbVie mit der Stellungnahme – entsprechend der Anregung des IQWiG in der Nutzenbewertung – ergänzende Daten zu Population B nach, welche die gute Wirksamkeit von Risankizumab in der Gesamtpopulation für bio-erfahrene Patienten bestätigt. In die Analyse der Population B sind etwa 60% der im Dossier dargestellten Patienten eingegangen. Auf eine Darstellung der Ergebnisse zur Population A wird aufgrund des geringen Anteils an Patienten in Population A verzichtet. Die nachgereichten Analysen werden im Rahmen der Stellungnahme als ergänzende Evidenz eingereicht.</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>Folglich reicht AbbVie ergänzend für die Patientenpopulation an bio-erfahrenen Patienten weitere Analysen für diese Population zu den Endpunkten DAS28-CRP, SJC28, PASI75- sowie PASI90-Ansprechen und SUE Gesamtraten nach. Der Anteil an PsA-Patienten mit gleichzeitig mittelschwerer bis schwerer PsO, die mit mindestens einem bDMARD oder tsDMARD vorbehandelt wurden, beträgt für die UltIMMa-1 und UltIMMa-2 im Risankizumab-Arm 59/94 (62,77%) und im Ustekinumab-Arm 17/26 (65,38%). Somit ist in beiden Behandlungsarmen der Großteil der Patienten in Population B bereits bio-erfahren. Die durchgeführten Meta-Analysen der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 zeigen hier über alle Endpunkte hinweg sowohl bezogen auf die Hautsymptomatik als auch auf die Gelenksymptomatik den Vorteil der Risankizumab-Behandlung gegenüber Ustekinumab. Bezogen auf eine nahezu erscheinungsfreie Haut gemessen anhand des PASI90-Ansprechens zeigt sich für die betrachteten PsA-Patienten mit einer bDMARD- bzw. tsDMARD-Vortherapie ein statistisch signifikanter Vorteil der Risankizumab-Behandlung gegenüber Ustekinumab (RR [95%-KI]; p-Wert: 2,05 [1,14; 3,69]; p=0,016) (8). Zudem zeigen sich statistisch signifikante Effekte zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab neben den Vorteilen der nahezu erscheinungsfreien Haut auch in den PASI75-Ansprechraten (RD [95%-KI]; p-Wert: 27,4 [6,8; 48,0]; p=0,009) (8).</p>	<p>Die nachgereichten Daten zu Patientenpopulation b (Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.) können keine Berücksichtigung finden, da diese nicht vollständig, sondern nur für einen Teil der Endpunkte zur Verfügung gestellt wurden. Darüber hinaus wurden für die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Teilpopulation keine hinreichenden Informationen zur Vortherapie (insbesondere zur vorherigen DMARD-Therapie) eingereicht, so dass eine adäquate Operationalisierung der Patientenpopulation nicht möglich 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die von AbbVie nachgereichten Analysen weisen eine gute Wirksamkeit der Risankizumab-Therapie in der Population B auf. Die Tatsache, dass bio-erfahrene Patienten bereits mehrere Therapien in ihrer Erkrankungshistorie durchlaufen haben und in der Regel ein schlechteres Ansprechen aufweisen (9, 10), untermauert hierbei zusätzlich die gute Wirksamkeit der Risankizumab-Therapie. AbbVie betont allerdings, dass die Ableitung eines Hinweises auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzens anhand der Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 für die gesamte PsA-Teilpopulation mit gleichzeitig mittelschwerer bis schwerer PsO ist für beide Fragestellungen gerechtfertigt ist. Eine Unterteilung der Patientenpopulationen in die zwei Fragestellungen ist in der vorliegenden Datensituation nicht notwendig und angemessen.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Im Gegensatz zur Bewertung des IQWiG ist AbbVie der Auffassung, dass die im Dossier vorgelegten Daten anhand der Meta-Analyse basierend auf den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 für die Ableitung eines Zusatznutzens für beide Fragestellungen verwertbar sind. Eine weitere Unterteilung der Patientenpopulation führt zu einer Reduktion der betrachteten Patientenpopulation und schränkt die Aussagekraft der Ergebnisse ein. Die nachgereichten Daten der Patientenpopulation B, mit im Allgemeinen schwerer zu therapierenden bio-erfahrenen Patienten, bekräftigen die</p>	<p>Für die vorliegende Nutzenbewertung sind grundsätzlich nur diejenigen Patientinnen und Patienten relevant, die neben einer Plaque-Psoriasis auch eine Psoriasis-Arthritis aufwiesen. Der pharmazeutische Unternehmer legt dementsprechend aus beiden Studien Auswertungen zu der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten vor, die gemäß CASPAR eine aktive Psoriasis-Arthritis hatten. Es ist nicht auszuschließen, dass von der Teilpopulation des pharmazeutischen Unternehmers auch Patientinnen und Patienten ohne vorherige DMARD-Therapie umfasst sind. Eine weitere</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>vorliegenden Vorteile der Risankizumab-Behandlung gegenüber Ustekinumab für die gesamte PsA-Teilpopulation. In der Gesamtschau der vorgelegten Metanalyse zu den UltIMMA-Studien zeigen sich deutliche Vorteile in der Wirksamkeit von Risankizumab, die durch die gleichgerichteten Effekte in der ergänzend vorgelegten Evidenz aus vier weiteren RCT noch bekräftigt wird.</p> <p>Insgesamt lässt sich für Risankizumab für die gesamte PsA-Teilpopulation mit gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer PsO (Population A und Population B) ein Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableiten. Der Zusatznutzen basiert dabei auf den Vorteilen zur Hautsymptomatik, zur Gelenksymptomatik sowie zur Krankheitsaktivität.</p>	<p>Einschränkung dieser Teilpopulation auf Patientinnen und Patienten, die zuvor eine Behandlung mit mindestens einem DMARD erhalten haben, erfolgte nicht. Darüber hinaus wurden keine getrennten Analysen für die Patientenpopulationen a) und b) vorgelegt. Da Angaben zur Vortherapie der Patientinnen und Patienten fehlen, ist eine adäquate Operationalisierung beider Patientenpopulationen nicht möglich.</p>
	<p>Zusätzliche Analysen zu den Responderanalysen der Endpunkte bezogen auf die Hautsymptomatik (PASI75/ PASI90)</p> <p>Im Dossier wurden Responderanalysen für die patientenrelevanten Endpunkte zur Hautsymptomatik in Form von adjustierten Risikodifferenzen dargestellt. Für die Ableitung eines Zusatznutzens wurde hierbei die Veränderung im Anteil der befallenen Körperoberfläche in Form des PASI75- und PASI90-Ansprechens herangezogen. Durch die im Folgenden beschriebene zusätzliche Analyse bekräftigt AbbVie die im Dossier vorgelegte Evidenz.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</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>Die Hautsymptomatik ist neben der Gelenksymptomatik eine der charakteristischen Krankheitsdomänen bei einer PsA. Die Hautbeteiligung trägt bei betroffenen Patienten dabei maßgeblich zur Krankheitslast bei (11-13). Eine Verbesserung der Hautsymptomatik ist daher ein wichtiges Therapieziel für die betroffenen Patienten und ein relevanter Endpunkt, um den Zusatznutzen von Risankizumab zu bewerten.</p> <p>In der vorliegenden Stellungnahme werden zusätzlich zu den dargestellten Analysen der beiden Endpunkte PASI75 und PASI90 in Modul 4A die Effektschätzer relatives Risiko (RR) sowie Odds Ratio (OR) dargestellt. Hierzu wurde ein generalisiertes lineares Modell mit den Hauptstratifizierungsfaktoren Gewicht (≤ 100 kg vs. >100 kg) und Anzahl an vorherigen TNF-Antagonisten (0 vs. ≥ 1) durchgeführt. Die nachgereichten Daten zur Hautsymptomatik unterstreichen die statistisch signifikanten Vorteile zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab zu Woche 52.</p> <p>Die Meta-Analyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 zeigt hierbei den statistisch signifikanten Vorteil in den PASI-90-Ansprechraten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab (RR [95%-KI]; p-Wert: 1,78 [1,16; 2,73]; p=0,008) (14). Dieser Vorteil im Erreichen einer nahezu erscheinungsfreien Haut ist für die schwererkrankten Patienten von hoher Relevanz (13, 15) und stellt eine</p>	<p>Die nachgereichten Daten zu PASI75 und PASI90 können nicht berücksichtigt werden, da keine getrennten Analysen für die Patientenpopulationen a) und b) vorgelegt wurden. Da Angaben zur Vortherapie der Patientinnen und Patienten fehlen, ist eine adäquate Operationalisierung beider Patientenpopulationen nicht möglich.</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>bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung im Ausmaß von beträchtlich dar.</p> <p>Das für die Stellungnahme herangezogene generalisierte lineare Modell für das PASI75-Ansprechen führt aufgrund der zum Teil kleinen Patientenzahl in einzelnen Strata dazu, dass die entsprechenden Effektschätzer RR sowie OR nicht berechenbar sind. Daher ist es aus Sicht von AbbVie adäquat den bereits im Dossier dargestellten Effektschätzer für die Zusatznutzenableitung heranzuziehen. Diese zeigen ein signifikant höheres PASI75-Ansprechen unter der Behandlung mit Risankizumab gegenüber der Behandlung mit Ustekinumab. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war dabei statistisch signifikant.</p> <p>Über beide Endpunkte zur Hautsymptomatik gemessen anhand des PASI75-sowie PASI90-Ansprechens zeigen sich somit relevante Effekte, die eine für den Patienten spürbare Verbesserung der belastenden Hautsymptomatik bedeutet. In der Gesamtschau lässt sich für die Hautsymptomatik ein Zusatznutzen im Ausmaß beträchtlich ableiten.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Zusammenfassend zeigen sich sowohl im PASI75- als auch im PASI90-Ansprechen die deutlichen Vorteile einer Risankizumab-Behandlung gegenüber Ustekinumab. Die mit der Stellungnahme</p>	<p>Für die vorliegende Nutzenbewertung sind grundsätzlich nur diejenigen Patientinnen und Patienten relevant, die neben einer Plaque-Psoriasis auch eine Psoriasis-Arthritis aufwiesen. 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>nachgereichten Analysen zu den PASI90-Ansprechraten untermauern den bereits im Dossier über alle Endpunkte hinweg abgeleiteten Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Risankizumab. Betrachtet man einzig die mit der Stellungnahme eingereichten Analysen für die PsA-Patienten mit gleichzeitiger mittelschweren bis schweren Psoriasis so ergibt sich für die Responderanalyse zum PASI90-Ansprechen sogar ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Das Erreichen einer nahezu erscheinungsfreien Haut ist neben der Verbesserung der Gelenksymptomatik und der Krankheitsaktivität ein wichtiges Therapieziel für PsA-Patienten und trägt wesentlich zur Verbesserung der Krankheitslast bei. Neben diesen deutlichen Vorteilen der Risankizumab-Behandlung auf die Hautsymptomatik zeigen sich auch statistisch signifikante Vorteile in gelenkspezifischen Endpunkten gegenüber Ustekinumab.</p>	<p>pharmazeutische Unternehmer legt dementsprechend aus beiden Studien Auswertungen zu der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten vor, die gemäß CASPAR eine aktive Psoriasis-Arthritis hatten. Es ist nicht auszuschließen, dass von der Teilpopulation des pharmazeutischen Unternehmers auch Patientinnen und Patienten ohne vorherige DMARD-Therapie umfasst sind. Eine weitere Einschränkung dieser Teilpopulation auf Patientinnen und Patienten, die zuvor eine Behandlung mit mindestens einem DMARD erhalten haben, erfolgte nicht. Darüber hinaus wurden keine getrennten Analysen für die Patientenpopulationen a) und b) vorgelegt. Da Angaben zur Vortherapie der Patientinnen und Patienten fehlen, ist eine adäquate Operationalisierung beider Patientenpopulationen nicht möglich.</p>
23, 1-8	<p>Therapiekosten für Patienten über 100 kg</p> <p>Das IQWiG gibt an, dass die Bewertung der Kostenangaben zu den Wirkstoffen Golimumab und Ustekinumab nur auf Basis des durchschnittlichen Körpergewichts von 77kg erfolgen kann.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Gemäß Fachinformation ist die Dosierung der Wirkstoffe Golimumab und Ustekinumab in der Indikation Psoriasis-Arthritis</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet.</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>gewichtsabhängig (16, 17). Die vom IQWiG angegebene Dosierung ist somit nicht für alle Patienten geeignet, weshalb eine Spanne der Kosten beider Dosierungen als adäquat angesehen wird.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Aus Sicht von AbbVie liegt keine Überschätzung der Arzneimittelkosten vor.</p>	
23, 22-25	<p>Beachtung des Herstellerrabattes in den Therapiekosten</p> <p>Das IQWiG verweist darauf, dass sich für Methotrexat, Adalimumab, Etanercept und Infliximab bei Berechnung abzugsfähiger Rabatte auf Grundlage des Festbetrags niedrigere Kosten ergeben als von AbbVie angegeben.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Für Arzneimittel, für die ein Festbetrag auf Grund des § 35 SGB V festgesetzt ist, gelten nach § 130a Abs. 3 SGB V die Hersteller Rabatte nach § 130a Abs. 1, 1a, 2 und 3a SGB V nicht. Die Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V können durch eine entsprechende Senkung des Listenpreises vermindert werden oder gelten nicht, sofern der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer mindestens 30 % niedriger ist als der gültige Festbetrag. Des Weiteren gelten die Rabatte nach § 130a Abs. 3b SGB V im Falle biotechnologischer Arzneimittel nur für sogenannte Bio-identicals.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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.</p> <p>Generell wird mit der Darstellung der Festbeträge eine exemplarische Rechnung durchgeführt, da es regelhaft bei Wirkstoffen, die einer Festbetragsgruppe unterliegen, zu preislichen Abweichungen vom Festbetrag kommt. Mit den regelhaft gesetzlichen Rabatten erhalten die Krankenkassen gemäß</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><u>Fazit:</u> Es liegt aus Sicht von AbbVie keine Überschätzung der Arzneimittelkosten für Methotrexat, Adalimumab, Infliximab und Etanercept vor.</p>	<p>§ 130a Absatz 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel einen Abschlag von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer.</p> <p>Im Rahmen der Kostendarstellung zieht der G-BA regelhaft den genannten Abschlag bei Zugrundelegung des Festbetrags ab.</p> <p>Risankizumab 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.</p>
23, 26-30	<p>Subkutane Darreichungsformen Infliximab</p> <p>Das IQWiG verweist darauf, dass für Infliximab subkutane Darreichungsformen existieren, die beim veranschlagten Körpergewicht zu geringeren Arzneimittelkosten führen.</p> <p><u>Anmerkung:</u> Im Falle von Wirkstoffen, bei denen Handelsformen festbetrags-geregelt sind, beschränkt sich der G-BA auf diese (bzw. berücksichtigt nicht jene, ohne Festbetrag) (18). Die vom IQWiG</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>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</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)
	genannten subkutanen Darreichungsformen unterliegen keinem Festbetrag, die i.v. Darreichungsformen jedoch schon. <u>Fazit:</u> Es liegt aus Sicht von AbbVie keine Überschätzung der Arzneimittelkosten für Infliximab vor.	wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Für die Kostenberechnung wird die wirtschaftlichste Darreichungsform berücksichtigt.

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V hier: Wirkstoff Secukinumab (D-576) Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 11. Januar 2021 von 10:01 Uhr bis 11:24 Uhr – Stenografisches Wortprotokoll. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-590/2021-01-11_Wortprotokoll_Secukinumab%20D-576.pdf. [Zugriffsdatum: 08.03.2022]
2. Lubrano E, Scryfallano S, Perrotta FM. Psoriatic Arthritis, Psoriatic Disease, or Psoriatic Syndrome? The Journal of Rheumatology. 2019;46(11):1428-30.
3. Sakkas LI, Zafiriou E, Bogdanos DP. Mini Review: New Treatments in Psoriatic Arthritis. Focus on the IL-23/17 Axis. Frontiers in Pharmacology. 2019;10:872.
4. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. The New England Journal of Medicine. 2017;376(10):957-70.
5. Turk DC, Wilson HD, Cahana A. Treatment of chronic non-cancer pain. The Lancet. 2011;377(9784):2226-35.
6. Gudu T, Gossec L. Quality of life in psoriatic arthritis. Expert Review of clinical Immunology. 2018;14(5):405-17.
7. Augustin M, Enk A, von Kiedrowski R, Körber A, Maaßen D, Mrowietz U, et al. Einsatz von Systemtherapeutika und Biologika in der leitliniengerechten Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris. PsoNet Magazin. 2017;1(27).
8. AbbVie Inc. Zusätzliche Analysen UltIMMa-1 & UltIMMa-2 (Bio-IR patients). Data on file. Stand: 2022.
9. Costa L, Perricone C, Chimenti MS, Del Puente A, Caso P, Peluso R, et al. Switching Between Biological Treatments in Psoriatic Arthritis: A Review of the Evidence. Drugs in R&D. 2017;17(4):509-22.
10. Crowley JJ, Langley RG, Gordon KB, Pinter A, Ferris LK, Rubant S, et al. Efficacy of Risankizumab versus Secukinumab in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: Subgroup Analysis from the IMMerge Study. Dermatology and Therapy. 2022;12(2):561-75.
11. Husted JA, Gladman DD, Farewell VT, Cook RJ. Health-related quality of life of patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Care & Research. 2001;45(2):151-8.
12. Gladman DD, Mease PJ, Cifaldi MA, Perdok RJ, Sasso E, Medich J. Adalimumab improves joint-related and skin-related functional impairment in patients with psoriatic arthritis: patient-reported outcomes of the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial. Annals of the Rheumatic Diseases. 2007;66(2):163-8.
13. World Health Organization (WHO). Globaler Bericht zur Schuppenflechte. Deutsche Übersetzung des „Global Report on Psoriasis“ 2016. 2016. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204417/9789241565189-ger.pdf;jsessionid=7BC4AD3EFDA2CB9838F799D7AC27E9E9?sequence=11>. [Zugriffsdatum: 10.03.2022]
14. AbbVie Inc. Zusätzliche Analysen UltIMMa-1 & UltIMMa-2. Data on file. Stand: 2022.

15. Armstrong A, Jarvis S, Boehncke WH, Rajagopalan M, Fernández-Peñas P, Romiti R, et al. Patient perceptions of clear/almost clear skin in moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the Clear About Psoriasis worldwide survey. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2018;32(12):2200-7.
16. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi® 50 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Golimumab). Stand: Oktober 2020.
17. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA® 45 mg Injektionslösung STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Ustekinumab). Stand: März 2021.
18. 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 – 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. [Zugriffsdatum: 08.03.2022]

5.2 Stellungnahme: Amgen GmbH

Datum	17. März 2022
Stellungnahme zu	Risankizumab / Skyrizi®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Risankizumab (ggf. in Kombination mit Methotrexat) ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf eine oder mehrere vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD)-Therapie(n) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (1).</p> <p>Die Amgen GmbH ist Vertreiber des Produktes Apremilast, das u.a. ebenfalls in Indikation Psoriasis Arthritis zugelassen ist (2). Amgen nimmt daher am Stellungnahmeverfahren im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Risankizumab in der oben genannten Indikation teil.</p> <p>Die Dossierbewertung A21-156 des Wirkstoffs Risankizumab durch das IQWiG wird entsprechend der Festlegung des G-BA für zwei Fragestellungen gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) durchgeführt. Die sich ergebenden Teilpopulationen sind: <i>„Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“</i> (bDMARD-naive Patienten) und <i>„Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben“</i> (bDMARD-erfahrene Patienten).</p> <p>Das IQWiG attestierte für keine der beiden vom G-BA benannten Teilpopulationen verwertbare Daten und stellt daher keinen</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen fest. Keiner der eingereichten Endpunkte wurden hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz beurteilt (3).	
<p>Für die Nutzenbewertung durch das IQWiG wäre es wünschenswert, wenn Informationen zur Studiendauer und zu patientenrelevanten Endpunkten aus randomisierten kontrollierten Studien, d.h. dem höchstmöglichen Evidenzniveau, berücksichtigt werden. Insbesondere dann, wenn die Studienpopulation dem Anwendungsgebiet entspricht. Es wäre daher wünschenswert, wenn das IQWiG alle eingereichten Informationen betrachtet bzw. kommentiert, auch in den Fällen, in denen eine Unterteilung der Daten in Teilpopulationen nicht vorgenommen wurde.</p> <p>Das IQWiG hätte in der Nutzenbewertung von Risankizumab, trotz fehlender Unterteilung der Population nach erhaltener Vortherapie im Nutzendossier, die dargestellten Endpunkte sowie die Studiendauer auf ihre Patientenrelevanz in der Indikation Psoriasis Arthritis untersuchen können, sofern die eingeschlossene Patientenpopulation in den Studien der Zielpopulation im Anwendungsgebiet entspricht (gemäß Vorgabe des G-BA), unabhängig von der weiteren Unterteilung der Patienten in Teilpopulationen (4). Eine Bewertung der Daten sollte aus unserer Sicht vorgenommen werden, sofern die Patientenpopulation und die Zielpopulation im Anwendungsgebiet übereinstimmen.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

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)

Literaturverzeichnis

1. AbbVie 2021. Fachinformation Skyrizi®150mg Injektionslösung im Fertigpen und in einer Fertigspritze. Skyrizi® 75mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. Zuletzt geprüft am 17.03.2022.
2. Amgen 2020. Fachinformation Otezla®10mg/20mg/30mg Filmtabletten. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. Zuletzt geprüft am 17.03.2022.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022. Risankizumab (Psoriasis-Arthritis) - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. IQWiG-Berichte - Nr 1295. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5322/2021-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Risankizumab_D-744.pdf. Zuletzt geprüft am 17.03.2022.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Version: 9 Dezember 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2667/VerfO_2021-11-04_iK-2021-12-09.pdf. Zuletzt geprüft am 17.03.2022.

5.3 Stellungnahme: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	21.03.2022
Stellungnahme zu	Risankizumab (Skyrizi®) bei Psoriasis-Arthritis (IQWiG-Berichte – Nr. 1295, Dossierbewertung A21-156, Version 1.0, 21.02.2022)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Risankizumab (Skyrizi®) allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben [1].</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 21.02.2022 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 Risankizumab 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 Risankizumab auch BMS.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: 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>Körpergewicht von Psoriasis-Arthritis-Patienten</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der Verbrauch von Infliximab richtet sich nach dem Körpergewicht [4]. 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 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</p>	<p>Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).</p>

Stellungnehmer: 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Würdigung und Verwendung des durchschnittlichen Körpergewichts von erwachsenen Psoriasis-Arthritis-Patienten bei der Bestimmung des Verbrauchs zur Ermittlung sachgerechter Jahrestherapiekosten.</p>	

Literaturverzeichnis

1. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2021): Fachinformation für Skyrizi® 150 mg Injektionslösung im Fertigen und in einer Fertigspritze, online verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022453> [zuletzt aufgerufen am 14.03.2022].
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2022): Risankizumab (Psoriasis Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, online verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5322/2021-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Risankizumab_D-744.pdf [zuletzt aufgerufen am 14.03.2022].
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 14.03.2022].
4. MSD (2022): 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 14.03.2022].
5. 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 14.03.2022].
6. 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>.

5.4 Stellungnahme: UCB Pharma GmbH

Datum	21. März 2022
Stellungnahme zu	Risankizumab/Skyrizi®
Stellungnahme von	<i>UCB Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

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

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Modul 3A S. 53 und S. 82	<p>Die UCB Pharma GmbH vertreibt in Deutschland das Arzneimittel Cimzia® (Wirkstoff Certolizumab Pegol) auf Grundlage einer für die UCB Pharma SA erteilten Zulassung.</p> <p>Cimzia® ist zugelassen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der axialen Spondyloarthritis, der Psoriasis-Arthritis und der Plaque-Psoriasis.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die zitierte Fachinformation von Cimzia® (Certolizumab Pegol)</p> <p><i>„UCB Pharma S.A. Fachinformation. Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einem Fertigen (Certolizumab Pegol). Stand: März. 2021“</i></p> <p>entspricht nicht der aktuellen Version.</p> <p>Der aktuell verfügbare Stand ist September 2021 [1].</p>	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer:

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>Modul 3A S. 78, S. 70 und S. 73</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>Die im Modul 3A des Nutzendossiers zu Risankizumab unter Abschnitt 3.3.5 auf S. 78 aufgeführte Summe der Jahrestherapiekosten von Certolizumab Pegol ist nicht korrekt.</p> <p>Die unter Abschnitt 3.3.4 auf S. 70, S. 73 und S. 75 aufgeführten zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen in der Erhaltungsphase nicht regelhaft, sondern ausschließlich einmalig vor Behandlungsbeginn an (Fachinformation Cimzia® [1]). Somit dürfen Kosten für Leistungen bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten in der Erhaltungsphase nicht berücksichtigt werden.</p> <p>Da die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in der Erhaltungsphase nicht wie fälschlicherweise angegeben 180,64 Euro betragen, sondern 0,00 Euro, fallen für eine Jahrestherapie mit Certolizumab Pegol ausschließlich die Arzneimittelkosten an.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Neben den Arzneimittelkosten pro Jahr fallen für eine Behandlung mit Certolizumab Pegol keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.</p>	<p><u>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><i>Diagnostik auf Tuberkulose</i></p> <p>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</p>

Stellungnehmer:

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>Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)) sowie um eine Thoraxröntgenaufnahme. Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Risankizumab als zu bewertendes Arzneimittel ebenfalls erforderlich, nicht jedoch bei der Anwendung von Ixekizumab und Secukinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p><i>Diagnostik der chronischen Hepatitis B</i></p> <p>Patientinnen und Patienten sind auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind hingegen bei der Anwendung von Ixekizumab, Secukinumab und Ustekinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie sowie beim zu bewertenden Arzneimittel Risankizumab nicht erforderlich.</p> <p>Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich. 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.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Insgesamt fallen für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sowie hinsichtlich der Untersuchungen auf Tuberkuloseinfektionen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

Literaturverzeichnis

1. Fachinformation Cimzia® (Certolizumab Pegol), Stand September 2021

5.5 Stellungnahme: LEO Pharma GmbH

Datum	22. März 2022
Stellungnahme zu	Risankizumab (Psoriasis-Arthritis) / Skyrizi®
Stellungnahme von	LEO Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Risankizumab (Skyrizi®) wird gemäß erweiterter Zulassung vom 15.11.2021 zur Behandlung einer aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten angewendet, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Dabei kann Risankizumab als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.</p> <p>Nach Veröffentlichung der Dossierbewertung des IQWiG vom 01.03.2021 (Risankizumab, Anwendungsgebiet Psoriasis-Arthritis) möchte LEO Pharma hierzu Stellung nehmen. LEO Pharma vertreibt aktuell keinen Wirkstoff mit einer Zulassung im Anwendungsgebiet, erwägt aber den Wirkstoff Brodalumab (Handelsname: Kyntheum®, 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 Nutzenbewertung von Risankizumab die LEO Pharma GmbH.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Nach Auffassung von LEO Pharma weist das IQWiG in seiner Dossierbewertung zu Recht darauf hin, dass im Dossier keine getrennte Darstellung der zu bewertenden Teilpopulationen gemäß Fragestellung 1 und Fragestellung 2 vorgenommen wurde. Ohne diese Darstellung können keine Aussagen zu den jeweiligen Teilpopulationen getroffen werden und folgerichtig sieht das IQWiG den Zusatznutzen in beiden Teilpopulationen als nicht belegt an.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dennoch sollte für das Anwendungsgebiet grundsätzlich geprüft werden, ob eine Aufteilung der gesamten Zielpopulation im Rahmen der Nutzenbewertung in bDMARD-naive (Fragestellung 1) und bDMARD-erfahrene Patienten (Fragestellung 2) notwendig ist, da zwischen diesen Teilpopulationen kein erkennbarer pathophysiologischer oder therapeutischer Unterschied besteht.</p> <p>Übereinstimmend stellt der G-BA für beide Teilpopulation (naiv vs. erfahren) identische bDMARD´s als zweckmäßige Vergleichstherapien fest.</p> <p>In der Literatur findet sich darüber hinaus keine differenzierte Empfehlung für den Einsatz einzelner bDMARDs in Abhängigkeit davon, ob ein Patient bDMARD-naiv oder bDMARD-erfahren ist. Die Fertigstellung einer Leitlinie für die Therapie der Psoriasis-Arthritis ist erst für Ende des Jahres geplant.</p> <p>In Ermangelung differenzierender Kriterien ist aber auch die Trennung der gesamten Zielpopulation in Bezug auf die Erstanwendung eines (beliebigen) bDMARD nicht nachvollziehbar. Medizinisch gesehen handelt es sich um eine homogene und nicht zu differenzierende Zielpopulation, mit der einzigen Einschränkung, dass bei einem bDMARD-erfahrenen Patienten eine Therapierationale für das erfolglos eingesetzte bDMARD fehlt.</p> <p>Die Trennung der Zielpopulation sollte überdacht werden.</p> <p>Eine klare Angabe über DMARD-Vorthapien findet sich im Dossier nicht, diese bleibt notwendig, da sonst nicht geklärt werden kann, ob die analysierten Patientengruppen im Rahmen der Zulassung von</p>	

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Risankizumab behandelt wurden (Patienten, die auf ein oder mehrere DMARD's nicht angesprochen oder diese nicht vertagen haben).	

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

5.6 Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie

Datum	18. März 2022
Stellungnahme zu	Risankizumab
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie</i> <i>Prof. Klaus Krüger</i> <i>Prof. Andreas Krause</i> <i>für den Vorstand der DGRh</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

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 monoklonalen Anti-IL23-Antikörpers Risankizumab, 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 oder diese nicht vertragen wurde.</p> <p>Auch in diesem 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. Als Grundlage der Stellungnahme dient der IQWiG-Bericht zur Nutzenbewertung (1).</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 (2):</p> <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>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<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 die Interleukin-Inhibitoren Ixekizumab, Secukinumab oder Ustekinumab, ggf. in Kombi mit Mtx festgelegt. Für Fragestellung 2 wurde als Vergleichstherapie der Wechsel auf ein anderes bDMARD (eine der obengenannten Substanzen) festgelegt, ebenfalls ggf. in Kombi mit Mtx.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 vorgelegt. Diese Studien wurden bei Patienten mit Plaque-Psoriasis durchgeführt, ein Teil der Patienten hatte auch eine Psoriasis-Arthritis. In die Studie UltIMMa-1 wurden insgesamt 506, in UltIMMa-2 491 Patientinnen und Patienten im Zuteilungsverhältnis 3:1:1 auf die Studienarme Risankizumab (UltIMMa-1: N = 304; UltIMMa-2: N = 294), Ustekinumab (UltIMMa-1: N = 100; UltIMMa-2: N = 99) und Placebo (UltIMMa-1: N = 102; UltIMMa-2: N = 98) randomisiert, zusätzlich in beiden Studien Stratifizierung nach den Faktoren Körpergewicht (≤ 100 kg vs. > 100 kg) und Vorbehandlung mit TNF-Antagonisten (0 vs. ≥ 1). Der pU legt aus beiden Studien Auswertungen zu der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten vor, die gemäß CASPAR eine aktive Psoriasis-Arthritis haben, jedoch nicht zusätzliche Informationen zur Vortherapie bzw. Unterteilung in bDMARD-naive und bDMARD-erfahrene Patienten. Die für die Bewertung vorgegebenen Fragestellungen konnten daher nicht operationalisiert und beantwortet werden. Folgerichtig war eine Aussage zum Zusatznutzen bei Psoriasis-Arthritis (PsA) anhand der eingereichten Daten nicht möglich.</p>	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bezogen auf den potenziellen Nutzen von Risankizumab für Patienten mit PsA ist der Vollständigkeit halber darauf hinzuweisen, daß eine gute Wirksamkeit in zwei placebo-kontrollierten Zulassungsstudien (KEEPsAKE 1 und KEEPsAKE 2) gezeigt werden konnte (3, 4). Da jedoch diese Studien nur im Vergleich zu Placebo, nicht hingegen mit einem etablierten bDMARD als Vergleichssubstanz durchgeführt wurden, können sie zur Klärung der Frage eines Zusatznutzens ebenfalls nicht herangezogen werden.</p> <p>Bezüglich der Versorgungssituation von Patienten mit PsA ist anzumerken, daß ungeachtet einer Reihe von in den letzten Jahren neu zugelassenen hochwirksamen Substanzen nach wie vor ein Bedarf an neuen Behandlungsmöglichkeiten besteht. In einem in den USA und Europa durchgeführten Survey stuften mehr als die Hälfte der mit bDMARD behandelten Patienten (54.7 % in den USA, 57.7 % in Europa) ihre Erkrankung gleichwohl als moderat bis hoch aktiv ein (5). In einem systematischen Review mit Auswertung von 45 Studien wurde der Anteil an Patienten mit Erreichen einer Minimal Disease Activity (die gegenwärtig als relevantestes Therapieziel für die PsA gilt) mit 37 % ermittelt (6). Aus diesem Review geht also hervor, daß rund 2/3 der Patienten mit den verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten das Therapieziel verfehlen. Dies entspricht den Erfahrungen im Praxisalltag, der durch häufige erforderliche Wechsel der Therapie geprägt ist. Hieraus geht hervor, daß neue Behandlungsmöglichkeiten für die PsA weiterhin dringend benötigt werden.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist aus Sicht der DGRh aufgrund der vorliegenden Studiendaten zu erwarten, daß Risankizumab trotz des im vorliegenden</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Verfahren nicht ermittelbaren Zusatznutzens zu einer wichtigen Bereicherung der Behandlungsmöglichkeiten der PsA führen wird.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

1. IQWiG-Bericht Nr.1295: Risankizumab (Psoriasis-Arthritis) - Nutzenbewertung gemäß § 35A SGB V VOM 21.2.2022.
2. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79: 700 - 712.
3. Kristensen LE, Keiserman M, Papp K et al. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPSAKE 1 trial. *Ann Rheum Dis* 2021. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221019>.
4. Östör A, Van den Bosch F, Papp K et al. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPSAKE 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2021. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221048>.
5. Gottlieb A, Gratacos J, Dikranian A et al. Treatment patterns, unmet need, and impact on patient-reported outcomes of psoriatic arthritis in the United States and Europe. *Rheumatol Int* 2019; 39: 121 - 130.
6. Zardin-Moraes M, Azeredo da Silva ALF, Saldanha C et al. Prevalence of psoriatic arthritis patients achieving minimal disease activity in real-life studies and randomized clinical trials: systematic review with metanalysis. *J Rheumatol* 2020; 47: 839 - 846.

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

Datum	22.03.2022
Stellungnahme zu	Risankizumab (Skyrizi)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

-

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. März 2022 eine Nutzenbewertung zu Risankizumab (Skyrizi) von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG veröffentlicht.</p> <p>Risankizumab ist zugelassen allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patientengruppen.</p> <p>Für (A) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende 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 Interleukin-Inhibitor (Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat.</p> <p>Für (B) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, legt der G-BA einen Wechsel auf ein anderes</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat fest.</p> <p>Das IQWiG sieht für beide Patientengruppen einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine adäquaten Operationalisierung der Teilpopulationen für die beiden Fragestellungen vorliegen würden. Der Hersteller beansprucht hingegen einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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,

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Risankizumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 11. April 2022

von 10.45 Uhr bis 11.07 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Claes

Frau Leitwein

Frau Dr. Bauer

Frau Schaser

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V.:**

Herr Prof. Krüger

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Feldhus

Herr Dr. Schulte

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

Herr Altmann

Frau Müller

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

Frau Dehmlow

Herr Dorff

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

Frau Dr. Link

Herr Dr. Macheleidt

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.:**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:45 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Wir fahren mit den Anhörungen fort. Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sind jetzt in der Anhörung Risankizumab mit einem neuen Anwendungsgebiet, Kurzform Psoriasis Arthritis. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 21. Februar dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, also AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, als weitere pharmazeutische Unternehmer Amgen, LEO Pharma, Bristol-Myers Squibb und UCB, als Fachgesellschaft die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für AbbVie müssten zugeschaltet sein Frau Dr. Claes, Frau Leitwein, Frau Dr. Bauer und Frau Schaser, dann wäre es schön, wenn Herr Professor Krüger von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zugeschaltet wäre. Den habe ich noch nicht gesehen. Herr Professor Krüger? – Nein, da muss ich ein Fragezeichen machen, schade. Weiter müssten anwesend sein Frau Feldhus und Herr Dr. Schulte von Amgen, Herr Altmann und Frau Müller von Bristol, Frau Dr. Dehmlow und Herr Dorff von UCB, Frau Dr. Link von LEO.

(Dr. Oliver Macheleidt, LEO: Sie hat gerade Tonprobleme, ist aber anwesend.)

– Okay, alles klar. – Dann haben wir Herrn Dr. Macheleidt und Frau Dr. Link abgehakt. Herr Dr. Rasch ist auch noch da. – Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? Ich frage noch mal nach Herrn Krüger. Herr Krüger, sind Sie mittlerweile unter uns? – Das ist nicht der Fall.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, zunächst einzuführen. Wer macht das? – Ich sehe Frau Claes. Bitte.

Frau Dr. Claes (AbbVie): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns, wieder hier zu sein, dieses Mal, um zu unserer Nutzenbewertung für Risankizumab in der Psoriasis-Arthritis Stellung zu nehmen. Ihre Zustimmung vorausgesetzt, Herr Professor Hecken, möchten wir uns kurz selbst vorstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Dr. Claes (AbbVie): Mein Name ist Anne-Kathrin Claes; ich leite bei AbbVie das Nutzendossierteam für die immunologischen Arzneimittel im Bereich Marktzugang. – Damit übergebe ich das Wort an meine Kollegin.

Frau Leitwein (AbbVie): Vielen Dank, Anne. – Guten Morgen! Mein Name ist Stephanie Leitwein; ich bin im Bereich Marktzugang in der Immunologie tätig und heute für die Dossierthemen zuständig. – Damit übergebe ich an meine Kollegin Ruth Bauer.

Frau Dr. Bauer (AbbVie): Guten Morgen! Mein Name ist Ruth Bauer. Ich arbeite als Medical Manager für Risankizumab in der Psoriasis-Arthritis und bin deshalb heute für alle medizinischen Fragen hier. – Damit übergebe ich an meine Kollegin, Frau Schaser.

Frau Schaser (AbbVie): Vielen Dank und auch einen schönen guten Morgen von meiner Seite. Mein Name ist Vanessa Schaser, ich bin Statistikerin bei AbbVie und daher für alle statistischen Fragestellungen zuständig. – Damit zurück zu Dir, Anne.

Frau Dr. Claes (AbbVie): Danke Dir, Vanessa. – Risankizumab wurde erstmals 2019 in der Plaque-Psoriasis zugelassen und hat sich aufgrund der außerordentlichen Wirksamkeit schnell als neuer Therapiestandard etabliert. Heute sprechen wir über die Indikationserweiterung von Risankizumab in der Psoriasis-Arthritis, die sehr eng mit der Psoriasis verknüpft ist. Bei dieser Erkrankung treffen stigmatisierende, schwere

Hautveränderungen und schmerzhafte Gelenkentzündungen aufeinander. Bei den meisten Betroffenen zeigt sich dabei zuerst die Psoriasis, und erst später manifestieren sich zusätzlich die typischen Gelenk- und Sehnenentzündungen. Für die Patienten ist diese heterogene Erkrankung sehr belastend. Einerseits haben sie an gut sichtbaren Hautstellen die typischen juckenden und silbrigen Plaques, zum anderen sind die Gelenkentzündungen schmerzhaft und verursachen Funktionseinschränkungen. Der Alltag der Betroffenen wird also zunehmend eingeschränkt.

Um den Zusatznutzen von Risankizumab zu bewerten, liegt das wohl umfassendste Datenpaket mit insgesamt sechs randomisierten Studien vor. Neben den beiden Zulassungsstudien KEEPsAKE 1 und 2 enthält es vier direkt vergleichende Studien aus dem klinischen Studienprogramm der Psoriasis. Diese Studien umfassen aufgrund der engen Verknüpfung mit der Psoriasis-Arthritis auch eine relevante Teilpopulation mit einer gleichzeitigen aktiven Psoriasis-Arthritis. Damit ist ein direkter Vergleich gegenüber drei der zweckmäßigen Vergleichstherapien, nämlich Ustekinumab, Adalimumab und Secukinumab möglich. In den beiden Studien UltIMMa-1 und 2, die Risankizumab gegenüber Ustekinumab vergleichen, wurde die Psoriasis-Arthritis anhand der etablierten CASPAR-Kriterien diagnostiziert. In die Analyse konnten somit die relevanten Teilpopulationen eingeschlossen werden, nämlich die Patienten mit Psoriasis-Arthritis und gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Psoriasis.

Die beiden Risankizumab-Studien gegenüber Adalimumab und Secukinumab sowie die beiden Zulassungsstudien wurden zudem unterstützend betrachtet. Die Daten zeigen über diese sechs Studien hinweg konsistent die hohe Wirksamkeit und Vorteile von Risankizumab. Im direkten Vergleich gegen Ustekinumab demonstrierte Risankizumab Vorteile sowohl bei der Behandlung der Haut als auch der gelenkassoziierten Symptome der Psoriasis-Arthritis. Die Hautplaques wurden unter Risankizumab dabei deutlich verbessert, die Haut der Betroffenen war nahezu erscheinungsfrei. Auch die gelenkspezifische Krankheitsaktivität und die betroffenen geschwollenen Gelenke konnten deutlich verbessert werden. Diese gute Wirksamkeit von Risankizumab bestätigt sich auch in direkt vergleichenden Studien gegenüber Adalimumab sowie Secukinumab. Risankizumab zeigt somit in der Gesamtschau dieses sehr umfassenden Datenpakets einen Zusatznutzen für Psoriasis-Arthritis-Patienten mit einer gleichzeitigen Psoriasis.

Nun werde ich noch auf zwei Punkte der Nutzenbewertung eingehen, erstens die adäquate Vorbehandlung der Studienpopulation und zweitens die Unterteilung der Zulassungspopulation. Zum ersten Punkt muss ich hervorheben, dass die von uns herangezogene Teilpopulation Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Psoriasis sind, die gleichzeitig eine aktive Psoriasis-Arthritis hatten. Diese Patienten wurden daher entsprechend ihrer Vorerkrankung, nämlich der Psoriasis, vorbehandelt. Die von uns dargestellte Teilpopulation bildet somit den Versorgungsalltag ab.

Im zweiten Punkt gehe ich darauf ein, warum in dieser besonderen Datensituation eine weitere Unterteilung der kleinen Studienpopulation in Population A und B nicht sinnvoll ist. In den beiden UltIMMa-Studien 1 und 2 waren 94 Risankizumab-Patienten und 26 Ustekinumab-Patienten mit einer aktiven Psoriasis-Arthritis eingeschlossen. Hiervon nur einen sehr kleinen Bruchteil wie die Population A zu betrachten, stößt schlicht an die Grenzen der Aussagekraft. Aus diesem Grund haben wir die Daten der gesamten Teilpopulation eingereicht, um so eine sichere Datenbasis zu gewährleisten, auf deren Basis ein Zusatznutzen bewertet werden kann. Die Aussagekraft dieser Teilpopulation wird zudem von dem wohl umfassendsten Studienprogramm gestützt, in dem sich die Vorteile von Risankizumab konsistent widerspiegeln. Sogar bei den am schwersten therapierbaren Patienten, bei denen ein Biologikum nicht angesprochen hatte, bestätigen sich die Vorteile von Risankizumab.

Damit komme ich zum Schluss. Risankizumab zeigt eine gute Wirksamkeit und Sicherheit. Die Patienten merken dies deutlich, indem beispielsweise ihre Haut nahezu erscheinungsfrei wird und die gelenkspezifische Krankheitsaktivität spürbar reduziert wird. Vor dem Hintergrund, dass sich diese zahlreichen Vorteile von Risankizumab in dem wohl umfangreichsten Studienprogramm mit sechs randomisierten Studien inklusive dem direkten Vergleich gegenüber drei zweckmäßigen Vergleichstherapien konsistent wiederholten, lässt sich ein Zusatznutzen für die Psoriasis-Arthritis-Patienten ableiten, die gleichzeitig eine mittelschwere bis schwere Psoriasis haben. – Damit vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Claes, für diese Einführung. – Ich frage noch einmal für das Protokoll: Herr Professor Krüger? – Er ist immer noch nicht da. Dann kann ich meine Frage nicht stellen, die ich Herrn Krüger stellen wollte. Dann schaue ich in die Runde. Wer hat Fragen? – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Jetzt ist es mir klarer geworden. Das wirklich noch mal zur Bestätigung: Also, die Einschlusskriterien waren letztendlich die Plaque-Psoriasis und nicht die Psoriasis-Arthritis, sondern diese konnten zusätzlich eine Psoriasis-Arthritis haben. Deshalb ist die Problematik der Vorbehandlung auch nicht auf die Psoriasis-Arthritis, sondern auf die Plaque-Psoriasis bezogen. Das heißt, wir bekommen einfach keine Ergebnisse für die adäquat Vorbehandelten mit der Indikation Psoriasis-Arthritis. Das habe ich richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu vom pU etwas sagen? Einfach das Wort ergreifen. – Frau Bauer.

Frau Dr. Bauer (AbbVie): Ja, das kann ich genau bestätigen. Diese Studien, die wir eingereicht haben, die Studien UltIMMa-1 und 2, waren Psoriasis-Studien. Das heißt, sie haben Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis ausgesucht. Nichtsdestotrotz ist es so, dass es immer einen Teil Psoriasis-Arthritis-Patienten in der Psoriasis-Population gibt. In den Studien hatten wir den Vorteil, dass es klassifiziert wurde, also wir wussten davon, und es war kein Ausschlusskriterium. Das heißt, wir konnten die Psoriasis-Arthritis-Patienten aus dieser Studie praktisch als Teilpopulation analysieren. – Vielen Dank.

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

Frau Bickel: Aber nicht bezüglich der Vortherapie Psoriasis-Arthritis. Das ist das Entscheidende.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bauer noch mal oder Frau Leitwein.

Frau Leitwein (AbbVie): Wie Frau Bauer eben gesagt hat, sind die Studien aus der Psoriasis. Die Psoriasis ist eng mit der Psoriasis-Arthritis verwandt. Normalerweise entwickeln sich zunächst psoriatische Hauterscheinungen, bevor sich eine Gelenkbeteiligung entwickelt. Wir schauen im Dossier auf die spezielle Teilpopulation der Psoriasis-Arthritis-Patienten mit einer gleichzeitig starken Hautbeteiligung. Daher lag in der Vorbehandlung der Fokus meist auf der Haut, weshalb die Patienten hier gemäß S3-Leitlinie auch in der Psoriasis vorbehandelt waren. – Vielen Dank.

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

Frau Bickel: Ja, das ist schade. Aber es ist nicht zu ändern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer hat weitere Fragen? – Frau Nink, IQWiG, bitte.

Frau Nink: Nur kurz: Weil Sie auf dieses umfassende Studienprogramm Bezug genommen haben, wollte ich klarstellen: Die Daten, die wir anschauen, müssen schon zur Fragestellung passen; es geht nicht umgekehrt, und die Plaque-Psoriasis haben wir auch schon bewertet. Was uns nach wie vor fehlt, ist das, was Frau Bickel gerade angesprochen hat: Wir haben keine Information zur Vorbehandlung bekommen und wissen nicht, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten in den Studien war, die noch keine krankheitsmodifizierende

Therapie erhalten haben. Darüber hinaus haben Sie für die Patientinnen und Patienten, die mit bDMARDs vorbehandelt waren, nur sehr selektiv für einzelne Endpunkte ein paar Ergebnisse geliefert, die nicht entsprechend der Modulvorlagen aufbereitet sind. Ich wollte fragen, warum Sie das nicht einfach gemacht haben.

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

Frau Leitwein (AbbVie): Sie haben in Ihrer Frage zwei Aspekte angesprochen, das eine war die Vortherapie, das andere waren die Endpunkte in der Population B. Ich würde erst einmal auf die Vortherapie eingehen. Wir wissen aus den Daten, die wir mit der Stellungnahme nachgereicht haben, dass in der Population B über 60 Prozent der Patienten einzuschließen sind. Das waren also im Risankizumab-Arm 59 Patienten, 36 Prozent also, und im Ustekinumab-Arm 17 Patienten, also 65 Prozent. Auch in dieser schwer therapierbaren Population sehen wir nach wie vor Vorteile von Risankizumab. Diese Patienten in der Population B haben entweder ein Biologikum erhalten – das war ein TNF-Inhibitor oder ein Interleukin-Inhibitor – oder Tofacitinib oder Apremilast. Dann haben wir einen geringen Anteil von therapienaiven Patienten; das sind gerade einmal 8 Prozent, die in die Analyse, die im Dossier dargestellt ist, einfließen. Die restlichen Patienten machen somit Population A aus. – Vielen Dank.

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

Frau Nink: Vielen Dank. – Also, das heißt, wir wissen jetzt zumindest, dass wir 8 Prozent therapienaive Patientinnen und Patienten hatten. – Ich wollte noch ergänzen, dass die Unvollständigkeit der Aufbereitung nicht nur einzelne Endpunkte betrifft, sondern dass auch Patientencharakteristika – häufige UEs usw. – für diese Teilpopulation der bDMARD Vorbehandelten auch weiterhin fehlen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Möchte der pU darauf replizieren? – Frau Leitwein.

Frau Leitwein (AbbVie): In der Stellungnahme haben wir in der Population B die Endpunkte nachgereicht, wo wir auch in der Metaanalyse schon statistisch signifikante Ergebnisse gesehen haben. Das waren also der DAS28, die Anzahl der geschwollenen Gelenke sowie PASI, also die Hautverbesserung PASI-90 und PASI-75. Dort sehen wir nach wie vor deutliche Vorteile für Risankizumab, sodass hier aus unserer Sicht für die gesamte PsA-Teilpopulation mit starker Hautbeteiligung ein Zusatznutzen abzuleiten ist. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Leitwein. – Frau Bickel noch einmal.

Frau Bickel: Vielen Dank. – Habe ich das richtig gesehen, dass kein Kliniker anwesend ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Bickel: Was uns interessiert, ist der Stellenwert von Upadacitinib in dieser Behandlung der Psoriasis-Arthritis, aber Herr Professor Krüger ist nicht da, und es ist auch kein weiterer Kliniker anwesend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein. Die Upadacitinib-Frage hatte ich auch auf dem Zettel. Das hätte ich als Erstes gefragt. Nein, ich frage jetzt aber noch mal. Also, Herr Krüger ist immer noch nicht da. – Herr Krüger? – Nein. Das ist doof. Aber gut. – Sonstige Fragen? Keine? – Nein. Dann sind wir durch. Ja, das ist schade. Herr Krüger hat sich auch nicht abgemeldet, oder? Wir haben – Frau Bickel, damit Sie Bescheid wissen – parallel versucht, ihn zu erreichen, ob er Einwahlprobleme hat. Wir konnten ihn aber nicht erreichen. Okay. – Wenn es keine weiteren Fragen mehr gibt, dann sind wir durch. Dann würde ich AbbVie noch mal die Möglichkeit geben, zwei, drei Takte zu sagen, und dann müssen wir die Anhörung beenden. Ich hoffe jetzt nicht mehr darauf, dass sich Herr Krüger noch zuschaltet. Dann müssen wir es ohne ihn machen. – Wer macht das für AbbVie? – Frau Claes.

Frau Dr. Claes (AbbVie): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich möchte zum Ende noch einmal kurz zusammenfassen; denn wir haben hier eine sehr ungewöhnliche Datensituation. Es liegen zum einen die direkt vergleichenden Studien vor, die eine kleine Teilpopulation an Patienten mit einer Psoriasis-Arthritis und gleichzeitiger Psoriasis enthalten, die entweder biologikanaiv war oder auf ein Biologikum nicht angesprochen hat. Eine weitere Unterteilung, um wirklich eine getrennte Auswertung für Population A und B durchzuführen, stößt dabei an die Grenze der Aussagekraft; das haben wir eben in den Antworten noch mal dargestellt. Da muss in diesem sehr spezifischen Fall für eine sichere Datenbasis die gesamte Teilpopulation betrachtet werden. Die Aussagekraft dieser Teilpopulation wird zudem von dem wohl umfassendsten Studienprogramm gestützt. In insgesamt sechs randomisierten Studien und vier direkt vergleichenden Studien und gegenüber drei zweckmäßigen Vergleichstherapien, eben Ustekinumab, Adalimumab und Secukinumab, lassen sich diese Vorteile von Risankizumab konsistent abbilden und wiederholen. Entsprechend bestätigen die zahlreichen von uns vorgelegten Analysen, auch zuletzt mit der Stellungnahme, wirklich alle diese deutlichen Vorteile von Risankizumab. Vor dem Hintergrund dieser breiten Datenbasis lässt sich somit für Risankizumab ein Zusatznutzen für die Psoriasis-Arthritis-Patienten ableiten, die gleichzeitig eine mittelschwere bis schwere Psoriasis haben. – Damit vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir müssen und können die Anhörung beenden. Wie gesagt schade, dass der Kliniker nicht da war, aber wir können es nicht erklären und auch nicht erzwingen. Vor diesem Hintergrund werden wir das, was diskutiert worden ist, selbstverständlich zu wägen haben. Wir werden uns auch damit beschäftigen, was wir mit den nachgereichten Unterlagen noch anfangen und können und an dieser Stelle die Anhörung schließen. Ich wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, noch einen schönen Tag. – Wir treffen uns um 11:29 Uhr wieder zur nächsten Anhörung. Danke schön. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung.

Schluss der Anhörung: 11:07 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

wird eingefügt



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: Risankizumab

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

Risankizumab [Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen]

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 18. Februar 2021)
- Ixekizumab (Beschluss vom 16. August 2018)
- Tofacitinib (Beschluss vom 21. Februar 2019)
- Guselkumab (Beschluss vom 20. Mai 2021)
- Upadacitinib (Beschluss vom 15. Juli 2021)

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:	
Risankizumab Skyrizi®	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet</u> Als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.
Klassische synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARD)	
Methotrexat L01BA01 generisch	[...] und der Psoriasis arthropathica. [...]
Leflunomid L04AA13 generisch	Leflunomid (medac®) ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum („disease modifying antirheumatic drug“ [DMARD]) zur Behandlung von Erwachsenen mit: <ul style="list-style-type: none"> • aktiver rheumatoider Arthritis. • aktiver Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica).
Biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (bDMARD)	
<i>TNF-alpha-Inhibitoren</i>	
Etanercept L04AB01 Enbrel®	<i>Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica)</i> Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist. Enbrel verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung. [Stand FI: 11/ 2019]
Infliximab L04AB02	<i>Psoriasis-Arthritis</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Secukinumab L04AC10 Cosentyx®	<p><i>Psoriasis-Arthritis (PsA)</i></p> <p>Cosentyx, allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist.</p> <p>[Stand FI: Oktober 2019]</p>
Guselkumab L04AC16 Tremfya®	<p><i>Psoriasis-Arthritis</i></p> <p>Tremfya, als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), ist für die Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten indiziert, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (disease-modifying antirheumatic drug, DMARD) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1). [Stand FI: 02/2021]</p>
<i>JAK-Inhibitoren</i>	
Tofacitinib L04AA29 XELJANZ®	<p>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.</p> <p><u><i>Anwendung bei Patienten über 65 Jahre</i></u> <i>Angesichts des erhöhten Risikos für schwere Infektionen, Myokardinfarkt und Malignome im Zusammenhang mit Tofacitinib bei Patienten über 65 Jahre sollte Tofacitinib bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen (siehe weitere Einzelheiten in Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.1).</i> [Stand FI: 08/ 2021]</p>
Upadacitinib L04AA44 Rinvoq®	<p><i>Psoriasis-Arthritis</i></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. [Stand FI: 09/2021]</p>
<i>Weitere</i>	
Abatacept L04AA24 Orencia®	<p><i>Psoriasis-Arthritis</i></p> <p>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]</p>
Apremilast L04AA32 Otezla®	<p><i>Psoriasis-Arthritis</i></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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"> • andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: – Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a)
-------------------------------------	---

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

Triamcinolon H02AB08 Volon®	Andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke, Arthritis psoriatica, enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität);
-----------------------------------	--

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR oder NSAID)

z. B. Acemetacin M01AB11 generisch	Acemetacin 60 Heumann zusätzlich bei: – akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) – chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthritits), (Acemetacin Heumann FI, Stand April 2015)
--	---

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-376z (Risankizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 23. November 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews.....	11
3.3 Leitlinien.....	59
3.4 Sonstige Quellen ohne systematische Evidenzbasierung.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	97
Referenzen.....	99
Anhang.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatolog
AE	Adverse event
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
bDMARD	Biologic DMARD
CDAI	Clinical Disease Activity Index
CTLA	Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein
csDMARD	Conventional synthetic DMARD
CVE	cardiovascular event
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DAS28	Disease Activity Score 28
DMARD	Disease-modifying antirheumatic drug
DSS	Dactylitis Severity Score
EULAR	European League Against Rheumatism
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRAPPA	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire Disability Index
HR	Hazard Ratio
IFPA	Global leader in fighting psoriatic disease
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JAK	Januskinase-Inhibitoren
JAKi	JAK inhibitor
KI	Konfidenzintervall
LEI	Leeds Enthesitis Index
LoE	Level of Evidence
MDA	Minimal disease activity

NMA	Netzwerk Meta-Analyse
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
NPF	National Psoriasis Foundation
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
OR	Odds Ratio
PARS	Psoriatic Arthritis Ratingen Score
PASI	Psoriasis Area Severity Index
PDE	Phosphodiesterase
PsA	Psoriasis Arthritis
PsARC	Psoriatic Arthritis Response Criteria
PSORIQOL	Psoriasis Index of Quality of Life
P-Y	Patient years
RoB	Risk of bias
RR	Relatives Risiko
SAE	Serious adverse event
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
sPGA	Physician's Global Assessment Scale
TNF	Tumor necrosis factor
TRIP	Turn Research into Practice Database
tsDMARD	targeted synthetic DMARDs
vdH-S	van der Heijde-Sharp score
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 Methotrexat (MTX) angewendet werden.

Hinweis zur Synopse: „Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt“.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Psoriasis Arthritis* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 28.10.2021 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 526 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. 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 Referenzen 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 26 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Wildson TD et al., 2019 [24].

Methotrexate for psoriatic arthritis

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

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

Komparator:

- placebo, other disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) (including bDMARDs), non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), or other analgesics
Co-intervention with NSAIDs or other analgesics, provided they were used in all treatment arms were allowed.

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochran & GRADE Approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

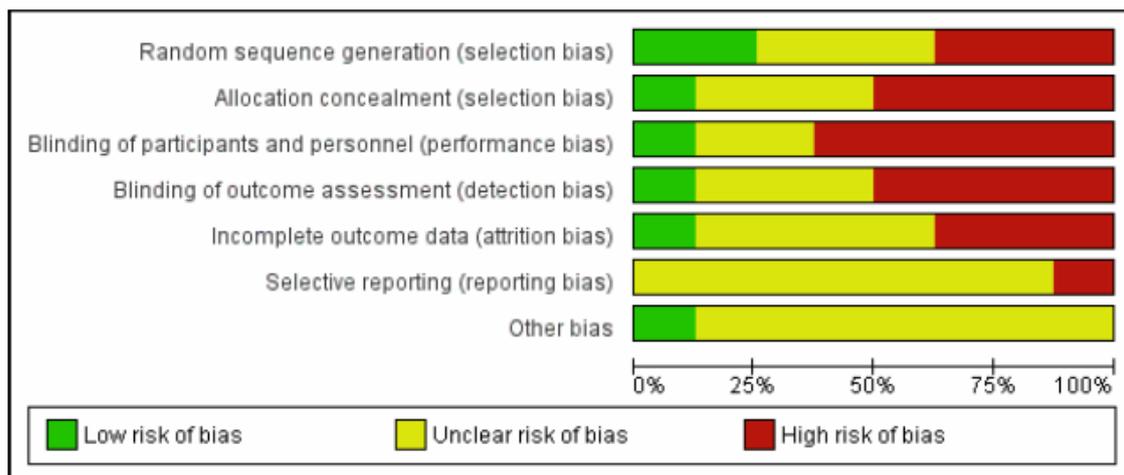
- We included in this review eight RCTs conducted in an outpatient setting, in Italy, the United Kingdom, the United States of America, China, Russia, and Bangladesh.
- Five studies compared methotrexate versus placebo, and four studies compared methotrexate versus other DMARDs.

- The average age of participants varied across studies (26 to 52 years), as did the average duration of psoriatic arthritis (one to nine years).

Qualität der Studien:

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

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



Studienergebnisse:

- Methotrexate versus placebo for up to six months: Low-quality evidence (downgraded due to bias and imprecision) from a single study (221 participants; methotrexate dose 15 mg orally or less per week) informed results for disease response, function, and disease activity.
 - Disease response, measured by the proportion who responded to treatment according to PsARC (response indicates improvement), was 41/109 in the methotrexate group and 24/112 in the placebo group (risk ratio (RR) 1.76, 95% confidence interval (CI) 1.14 to 2.70). This equates to an absolute difference of 16% more responders with methotrexate (4% more to 28% more), and a number needed to treat for an additional beneficial outcome (NNTB) of 6 (95% CI 5 to 25).
 - Mean function, measured by the HAQ (scale 0 to 3; 0 meaning no functional impairment; minimum clinically important difference 0.22), was 1.0 points with placebo and 0.3 points better (95% 0.51 better to 0.09 better) with methotrexate; absolute improvement was 10% (3% better to 17% better), and relative improvement 30% (9% better to 51% better).
 - Mean disease activity as measured by the DAS28-ESR (scale of 0 to 10; lower score means lower disease activity; minimum clinically important difference unknown) was 3.8 points in the methotrexate group and 4.06 points in the placebo group; mean

difference was -0.26 points (95% CI -0.65 to 0.13); absolute improvement was 3% (7% better to 1% worse), and relative improvement 6% (16% better to 3% worse).

- Low-quality evidence (downgraded due to risk of bias and imprecision) from three studies (n = 293) informed our results for serious adverse events and withdrawals due to adverse events. Due to low event rates, we are uncertain if methotrexate results show increased risk of serious adverse events or withdrawals due to adverse events compared to placebo. Results show 1/141 serious adverse events in the methotrexate group and 4/152 in the placebo group: RR 0.26 (95% CI 0.03 to 2.26); absolute difference was 2% fewer events with methotrexate (5% fewer to 1% more). In all, 9/141 withdrawals in the methotrexate group were due to adverse events and 7/152 in the placebo group: RR 1.32 (95% CI 0.51 to 3.42); absolute difference was 1% more withdrawals (4% fewer to 6% more).
- One study measured health-related quality of life but did not report these results. No study measured radiographic progression.
- Methotrexate versus placebo (longer than six months): Only one study with a placebo comparator reported outcomes beyond six months. We extracted data only for WAEs and total AEs.
 - For methotrexate, they reported 12WAEs among 31 participants, and for placebo, 0 WAEs among 41. We calculated the RR for WAEs due to methotrexate of 32.81 (95% CI 2.02 to 533.71; Analysis 3.1), an absolute risk difference of 0.39 (95% CI 0.21 to 0.56), and an NNTH of 3 (95% CI 3 to 5). We judged evidence quality to be very low (downgraded due to risk of bias, indirectness, and imprecision).
 - For methotrexate, 17 of 31 participants experienced AEs, and for placebo, 15 of 41 experienced AEs. We calculated the RR for experiencing an AE from methotrexate of 1.50 (95% 0.90 to 2.51) and an absolute risk difference of 0.18 (95% CI -0.05 to 0.41). We did not calculate an NNTH for this statistically non-significant result. We judged evidence quality to be very low (downgraded due to risk of bias, indirectness, and imprecision).
- Methotrexate versus other DMARDs (up to six months): Three studies with another DMARD comparator reported outcomes up to six months. Not all studies reported all outcomes. *Hinweis FBMed: Keine gepoolten Ergebnisse*



Comparison 5. Methotrexate versus other DMARDs - major outcomes \leq 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.

3.2 Systematische Reviews

Maese et al., 2021 [14].

Comparative effectiveness of guselkumab in psoriatic arthritis: results from systematic literature review and network meta-analysis

Fragestellung

The efficacy of the novel interleukin (IL)-23p19 inhibitor guselkumab for psoriatic arthritis (PsA) has recently been demonstrated in two phase 3 trials (DISCOVER-1 & -2) but has not been evaluated vs other targeted therapies for PsA. The objective was to compare guselkumab to targeted therapies for PsA for safety and joint and skin efficacy through network meta-analysis (NMA).

Methodik

Population:

- Active psoriatic arthritis
- ≥18 years of age

Intervention/Komparator:

- Anti-TNF α agents and their biosimilars: adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, golimumab
- Anti-IL-12/23 agent: ustekinumab
- Anti-IL-23 agents: guselkumab, tildrakizumab, risankizumab
- Anti-IL-17A agents: brodalumab, ixekizumab, secukinumab, bimekizumab
- Anti PDE-4 agent: apremilas
- JAK inhibitor agent: tofacitinib, upadacitinib
- CTLA-4 agent: abatacept
- DMARDs: methotrexate, azathioprine, ciclosporin/ciclosporin A, leflunomide, sulfasalazine, oral/parenteral gold, 6-mercaptopurine, chloroquine, hydroxychloroquine, D-penicillamine, colchicine, etretinate, photochemotherapy/8-methoxypsoralen, somatostatin, bromocriptine, cimetidine, fumaric acid, 2-chlorodeoxyadenosine, parenteral nitrogen mustard, peptide T, radiation synovectomy with yttrium 90, total lymph node irradiation
- Placebo

Endpunkte:

- No restriction on outcomes
- Outcomes of interest included American College of Rheumatology (ACR) 20/50/70 response, mean change from baseline in van der Heijde-Sharp (vdH-S) score, Psoriasis Area Severity Index (PASI) 75/90/100 response, as well as adverse events (AEs) and serious adverse events (SAEs).

Recherche/Suchzeitraum:

The search covered multiple databases including EMBASE, MEDLINEVR and Cochrane Central on the OVID platform. The original search was conducted in October 2018 and subsequently updated in January 2020 to expand the comparator scope.

Qualitätsbewertung der Studien:

- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) clinical effectiveness quality assessment checklist was used to appraise the validity of included studies

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 113 citations reporting on 66 trials were included in the qualitative review.
- Of the 66 trials, 26 (62 citations) were included in the quantitative synthesis (i.e. NMA)
- 13 targeted therapies for PsA

Charakteristika der Population:

Supplementary Table S2: Study and patient characteristics of studies included in NMAs

Author, Publication Date	Trial Name	Primary Timepoint (weeks)	Treatment*				Sample Size (N)	Mean Age (years)	Male (%)	Race (% Caucasian)	Body Weight (kg)	Duration of PsA (years)	Prior Biologic Use (%)	No. of swollen joints (mean)	No. of tender joints (mean)	BL PASI Score (mean)	PsO BSA >3% (%)	BL HAQ-DI score
			1	2	3	4												
Nash 2018 (44)	ACTIVE	16	PBO	APR 30 mg	NA	NA	219	49.4	43.9	97.7	91.4	3.8	0.0	9.5	17.8	NR	NR	1.2
Mease 2005 (45)	ADEPT	12	PBO	ADA 40 mg	NA	NA	313	48.9	55.6	95.5	85.7	9.5	0.0	14.3	24.9	7.9	NR	1.0
McInnes 2015 (46)	FUTURE 2	24	PBO	SEC 150 mg	SEC 300 mg	NA	298	47.8	NR	94.0	87.6	NR	35.0	11.7	22.6	13.2	47.7	1.2
Nash 2018 (47)	FUTURE 3	24	PBO	SEC 150 mg	SEC 300 mg	NA	414	49.8	45.2	94.7	85.6	7.5	31.9	10.1	21.6	9.8	45.7	1.2
Kivitz 2019 (48)	FUTURE 4	16	PBO	SEC 150mg w/o LD	SEC 150 mg	NA	341	49.1	41.9	99.7	85.1	6.1	27.0	9.7	20.1	NR	50.1	NR
Mease 2018 (49)	FUTURE 5	16	PBO	SEC 150 mg (w/o LD)	SEC 150 mg	SEC 300 mg	996	48.8	50.2	81.9	83.4	6.6	29.6	11.5	21.0	NR	51.6	1.3
Kavanaugh 2009 (50)	GO-REVEAL	14	PBO	GOL 50 mg	NA	NA	259	46.3	61.0	97.0	84.5	7.4	0.0	13.8	23.1	9.2	72.8	1.0
Kavanaugh 2017 (51)	GO-VIBRANT	14	PBO	GOL 2 mg/kg	NA	NA	480	46.2	51.9	99.6	83.6	5.8	0.0	14.1	25.6	10.0	82.0	1.3
Antoni 2005 (52)	IMPACT 2	14	PBO	IFX 5 mg/kg	NA	NA	200	46.8	61.0	94.5	86.2	8.0	0.0	14.2	24.9	10.8	85.0	1.1
Genovese 2007 (53)	NA	12	PBO	ADA 40 mg	NA	NA	100	49.1	54.0	96.0	90.0	7.4	0.0	18.3	27.3	NR	NR	0.9
Gladman 2017 (54)	OPAL-BEYOND	12	PBO	TOF 5 mg	NA	NA	262	49.3	45.0	91.0	85.0	9.5	100.0	11.3	20.2	NR	63.5	1.3
Mease 2017 (55)	OPAL-BROADEN	12	PBO	TOF 5 mg	ADA 40 mg	NA	318	48.2	49.0	98.0	83.0	6.3	0.0	11.4	19.4	NR	76.3	1.1
Kavanaugh 2014 (56)	PALACE 1	16	PBO	APR 30 mg	NA	NA	336	51.3	48.8	90.8	88.5	7.7	24.4	12.8	23.2	9.2	44.7	1.2
Cutolo 2016 (57)	PALACE 2	16	PBO	APR 30 mg	NA	NA	321	50.8	43.9	96.3	83.8	7.3	14.3	9.8	19.9	8.2	NR	1.2
Edwards 2016 (58)	PALACE 3	16	PBO	APR 30 mg	NA	NA	336	49.7	46.5	96.0	84.1	7.1	27.0	11.3	19.6	7.7	55.5	1.2
Wells 2018 (59)	PALACE 4	16	PBO	APR 30 mg	NA	NA	352	49.5	48.3	98.3	84.1	3.5	0.0	11.1	19.6	6.6	57.4	1.1
McInnes 2013 (60)	PSUMMIT 1	24	PBO	UST 45 mg	UST 90 mg	NA	615	47.7	53.7	96.6	88.4	6.6	0.0	13.5	23.5	11.3	71.5	1.2

Author, Publication Date	Trial Name	Primary Timepoint (weeks)	Treatment*				Sample Size (N)	Mean Age (years)	Male (%)	Race (% Caucasian)	Body Weight (kg)	Duration of PsA (years)	Prior Biologic Use (%)	No. of swollen joints (mean)	No. of tender joints (mean)	BL PASI Score (mean)	PsO BSA >3% (%)	BL HAQ-DI score
			1	2	3	4												
Ritchlin 2014 (61)	PSUMMIT 2	24	PBO	UST 45 mg	UST 90 mg	NA	312	48.3	47.4	98.4	90.3	8.0	57.7	14.2	25.5	12.2	77.2	1.3
Mease 2013 (62)	RAPID-PSA	12	PBO	CZP 200 mg	CZP 400 mg	NA	409	47.5	44.7	97.8	84.4	8.5	19.6	10.6	20.3	NR	61.6	1.3
Mease 2017 (63)	SPIRIT-P1	24	PBO	IXE 80 Q2W	IXE 80 Q4W	ADA 40 mg	417	49.5	46.0	94.0	85.6	6.7	0.0	11.0	20.1	6.1	69.5	1.2
Nash 2017 (64)	SPIRIT-P2	24	PBO	IXE 80 Q2W	IXE 80 Q4W	NA	363	51.9	46.6	92.0	88.7	10.0	100.0	12.3	23.3	5.9	56.0	1.2
Mease 2019 (16)	SPIRIT H2H	24	IXE 80mg Q4W/Q2W	ADA 40mg	NA	NA	566	47.9	55.0	76.5	83.6	6.3	0.0	10.4	20.2	7.8	100	1.3
Mease 2017 (65)	ASTRAEA	24	PBO	ABA 125 mg	NA	NA	424	50.4	45.0	92.6	NR	8.5	61.1	11.6	20.2	7.3	69.3	1.3
Mease 2004 (66)	NA	24	PBO	ETN 25 mg	NA	NA	205	47.4	50.9	90.5	NR	9.1	0.0	NR	NR	NR	NR	1.1
Janssen 2019 (42)	DISCOVER-1*	24	PBO	GUS 100 mg Q8W	GUS 100 mg Q4W	NA	381	48.4	51.2	91.6	86.0	6.7	31.0	9.9	19.2	8.5	65.4	1.2
Janssen 2019 (41)	DISCOVER-2*	24	PBO	GUS 100 mg Q8W	GUS 100 mg Q4W	NA	739	45.7	52.5	98.0	84.3	5.5	0.0	12.3	21.3	9.9	73.5	1.3

* Some trials include treatments or dose regimens that are not yet approved for administration in all regions. They have been excluded from this table and from primary analyses.
 * Data from the manufacturer-provided clinical study reports were extracted at the time of this review.
 ABA: abatacept; ADA: adalimumab; APL: apremilast; BIW: twice weekly; BL: baseline; BSA: body surface area; CERT: certolizumab; ETA: etanercept; GOL: golimumab; GUS: guselkumab; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; INF: infliximab; IXE: ixekizumab; LD: loading dose; NA: not available; N: number; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PBO: placebo; PsA: psoriatic arthritis; PsO: psoriasis; Q2W: every two weeks; Q4W: every four weeks; Q8W: every eight weeks; SEC: secukinumab; TOF: tofacitinib; UST: ustekinumab.

Qualität der Studien:

- overall, these assessments found the clinical trials included in NMAs to be of low risk of bias. The allocation concealment, blinding of personnel, and outcome assessment had unclear risk. A high risk of bias was rarely detected in any of the categories for any of the RCTs included in the NMAs

Supplementary Table S3: Risk of bias assessment of studies included in NMAs

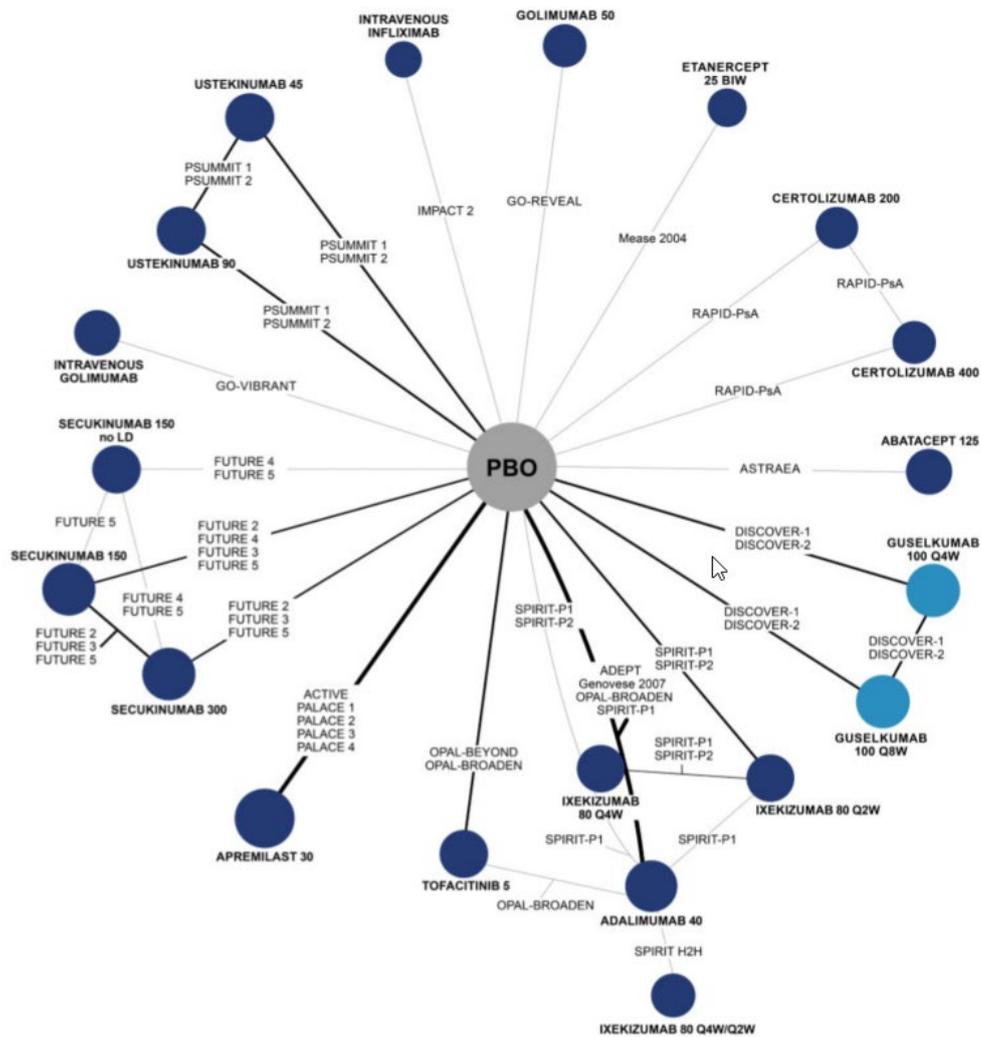
Author, Publication Date	Trial Name	Was randomization carried out appropriately?	Was the concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors?	Were the participants blind to treatment allocation?	Were the care providers blind to treatment allocation?	Were the outcome assessors blind to treatment allocation?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis?	If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?
Nash 2018 (44)	ACTIVE	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	No	No	Yes	Unclear
Mease 2005 (45)	ADEPT	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Unclear	Unclear	No	No	Yes	Yes
McInnes 2015 (46)	FUTURE 2	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Unclear
Nash 2018 (47)	FUTURE 3	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	No
Kivitz 2019 (48)	FUTURE 4	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	No	No	Yes	Unclear
Mease 2018 (49)	FUTURE 5	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Unclear
Kavanaugh 2009 (50)	GO-REVEAL	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Unclear
Kavanaugh 2017 (51)	GO-VIBRANT	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes
Antoni 2005 (52)	IMPACT 2	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes
Genovese 2007 (53)	Genovese 2007	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes
Gladman 2017 (54)	OPAL-BEYOND	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Unclear
Mease 2017 (55)	OPAL-BROADEN	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Unclear
Kavanaugh 2014 (56)	PALACE 1	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Cutolo 2016 (57)	PALACE 2	Unclear	Unclear	Yes	Unclear	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes
Edwards 2016 (58)	PALACE 3	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes
Wells 2018 (59)	PALACE 4	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes
McInnes 2013 (60)	PSUMMIT 1	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes
Ritchlin 2014 (61)	PSUMMIT 2	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes
Mease 2013 (62)	RAPID-PSA	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Mease 2017 (63)	SPIRIT-P1	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Unclear
Nash 2017 (64)	SPIRIT-P2	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Unclear
Mease 2019 (16)	SPIRIT H2H	Yes	Unclear	Yes	No	No	Yes	No	No	Yes	Unclear
Mease 2017 (65)	ASTRAEA	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Unclear
Mease 2004 (66)	Mease 2004	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes

Note: the DISCOVER-1 and DISCOVER-2 trials have not been included in the risk of bias assessment as they were identified through clinical study reports provided directly by the manufacturer.

Studienergebnisse:

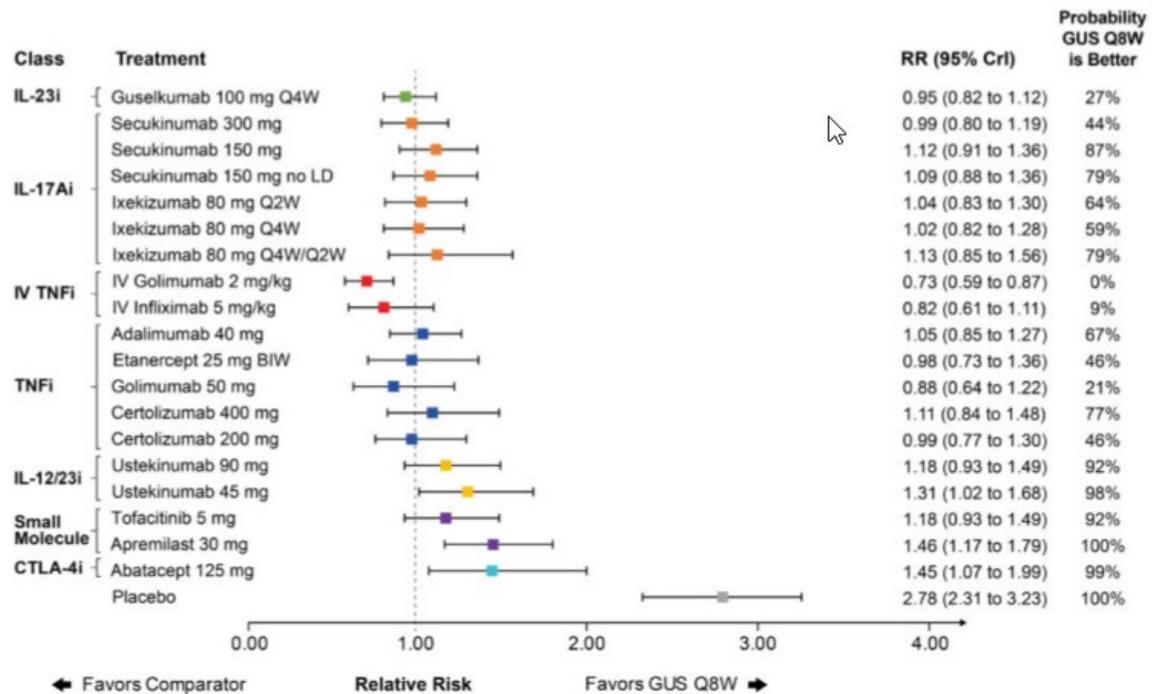
- Network meta-analysis results
 - For ACR 20 response, guselkumab 100mg every 8weeks (Q8W) was comparable to IL-17A inhibitors and subcutaneous tumor necrosis factor (TNF) inhibitors.

Fig. 2 Evidence network for ACR 20



Treatment nodes are sized to reflect the proportionate number of patients randomized to each treatment in the network. Thickness of lines between nodes corresponds to the number of RCTs connecting treatments. BIW: biweekly; LD: loading dose; PBO: placebo; Q2W: every 2 weeks; Q4W: every 4 weeks; Q8W: every 8 weeks.

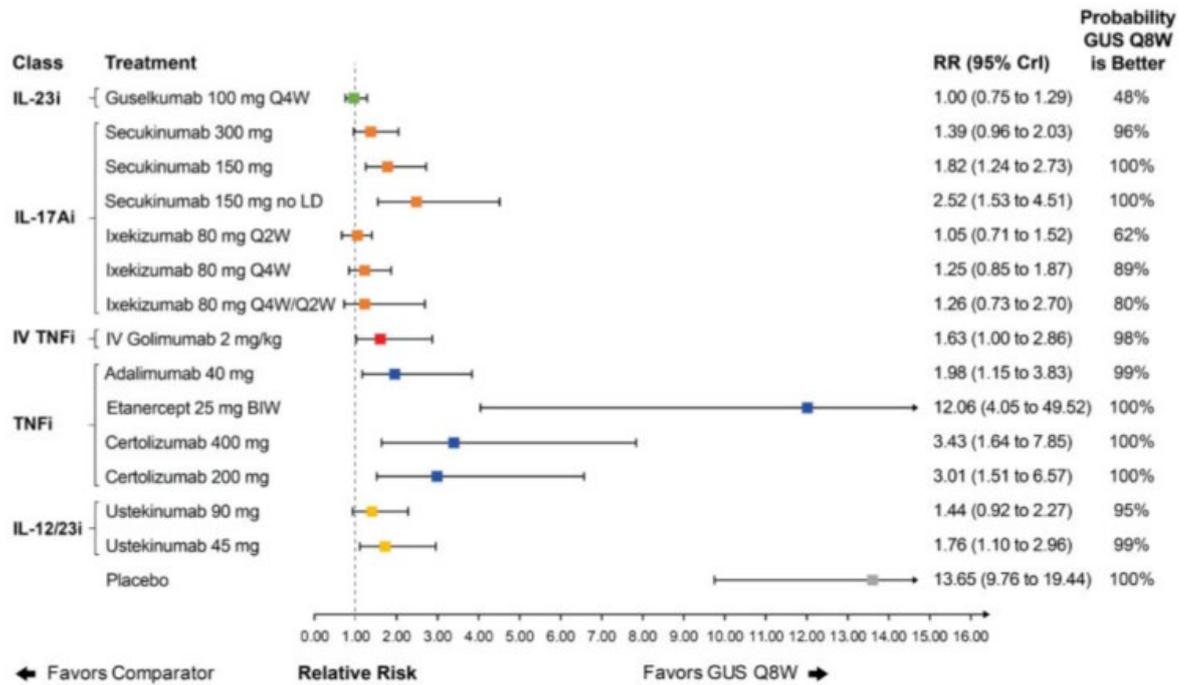
Fig. 3 Forest plot with pairwise comparisons of guselkumab Q8W vs all comparators for ACR 20



Comparisons are shown in terms of RRs and 95% CrIs. Treatments are grouped by therapeutic class. The vertical dotted line represents a RR of 1.00. The probability that guselkumab Q8W is better is also shown for each comparator. For the full league table of results, please consult the [supplementary appendix](#), available at *Rheumatology* online. ACR: American College of Rheumatology; BIW: biweekly; CrI: credible interval; CTLA-4i: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; GUS: guselkumab; IL-17Ai: interleukin-17A inhibitor; IL-12/23i: interleukin-12/23 inhibitor; IL-23i: interleukin-23 inhibitor; IV: intravenous; LD: loading dose; Q2W: every 2 weeks; Q4W: every 4 weeks; Q8W: every 8 weeks; RR: relative risk; TNFi: tumor necrosis factor inhibitor.

- Similar findings were observed for ACR 50 and 70.
- For vdH-S score, guselkumab Q8W was comparable to other agents except intravenous TNF therapies.
- Results for PASI 75 and PASI 90 response suggested guselkumab Q8W was better than most other agents. For PASI 100, guselkumab Q8W was comparable to other active agents.

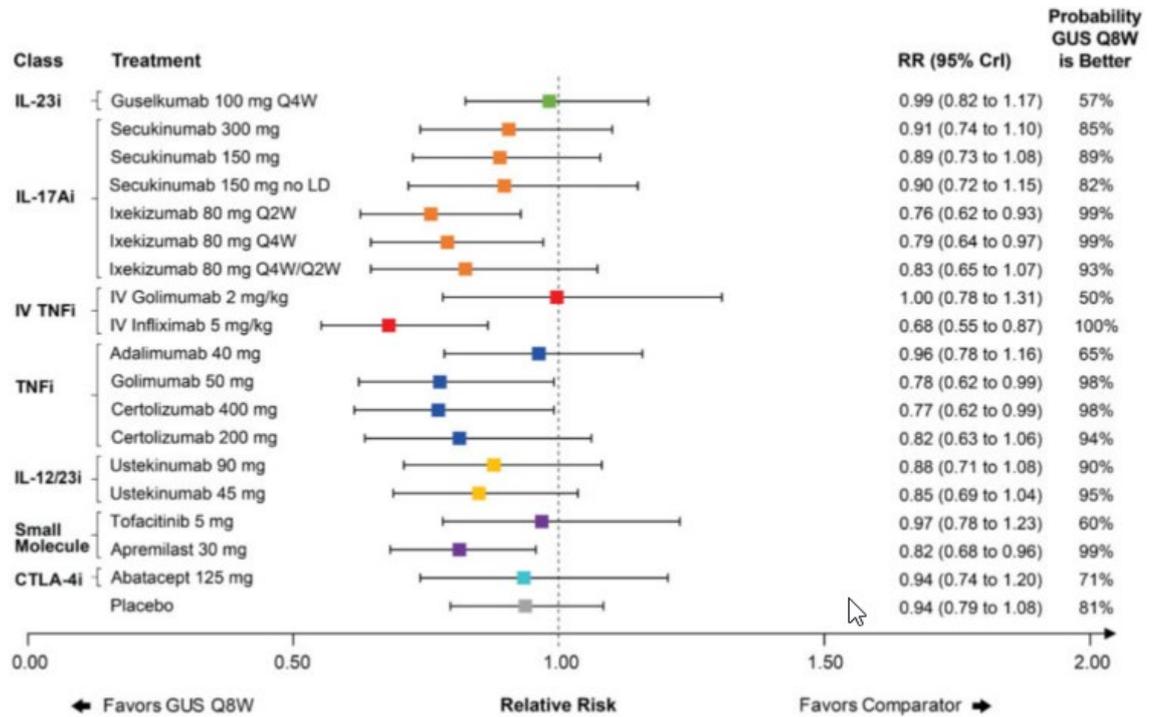
Fig. 5 Forest plot with pairwise comparisons of guselkumab Q8W vs all comparators for PASI 90



Comparisons are shown in terms of RRs and 95% CrIs. Treatments are grouped by therapeutic class. The vertical dotted line represents a RR of 1.00. The probability that guselkumab Q8W is better is also shown for each comparator. For the full league table of results, please consult the [supplementary appendix](#), available at *Rheumatology* online. BIW: biweekly; CrI: credible interval; CTLA-4i: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; GUS: guselkumab; IL-17Ai: interleukin-17A inhibitor; IL-12/23i: interleukin-12/23 inhibitor; IL-23i: interleukin-23 inhibitor; IV: intravenous; PASI: Psoriasis Area Severity Index; LD: loading dose; Q2W: every 2 weeks; Q4W: every 4 weeks; Q8W: every 8 weeks; RR: relative risk; TNFi: tumor necrosis factor inhibitor.

- For AEs and SAEs, guselkumab Q8W ranked highly but comparative conclusions were uncertain.

Fig. 6 Forest plot with pairwise comparisons of guselkumab Q8W vs all comparators for AEs



Comparisons are shown in terms of RRs and 95% CrIs. Treatments are grouped by therapeutic class. The vertical dotted line represents a RR of 1.00. The probability that guselkumab Q8W is better is also shown for each comparator. For the full league table of results, please consult the [supplementary appendix](#), available at *Rheumatology* online. AEs: adverse events; CrI: credible interval; CTLA-4i: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; GUS: guselkumab; IL-17Ai: interleukin-17A inhibitor; IL-12/23i: interleukin-12/23 inhibitor; IL-23i: interleukin-23 inhibitor; IV: intravenous; LD: loading dose; Q2W: every 2 weeks; Q4W: every 4 weeks; Q8W: every 8 weeks; RR: relative risk; TNFi: tumor necrosis factor inhibitor.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, analyses suggest that guselkumab has joint efficacy (i.e. ACR and vdH-S score) comparable to IL-17A and subcutaneous TNF inhibitors while offering particularly robust efficacy on skin manifestations through the placebo-controlled trial period. Guselkumab ranked highly in analyses of AEs and SAEs, but rarity of events led to significant uncertainty in pairwise comparisons. Overall, guselkumab offers favorable outcomes for patients with PsA by improving both rheumatological and dermatological outcomes coupled with a favorable safety profile.

Kommentare zum Review

- Funding: This work was supported by Janssen Research and Development.

Campanaro et al., 2021 [1].

JAK inhibitors and psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

The aim of our systematic review was to evaluate the efficacy and safety of JAKinhibs for the treatment of patients affected by PsA, in comparison with conventional therapy.

Methodik

Population:

- PsA

Intervention:

- JAKinhibs

Komparator:

- compared to placebo in addition to the standard of care

Endpunkte:

- Efficacy:
 - primary efficacy outcome was the number of patients who achieved the response rate of the American College of Rheumatology 20 score (ACR20)
 - 1) ACR50; 2) ACR70; 3) minimal disease activity (MDA); 4) Psoriasis Area and Severity Index 75 (PASI75); 5) resolution of enthesitis according to the Leeds Enthesitis Index (LEI); 6) resolution of dactylitis according to the Leeds Dactylitis Index (LDI) or the Dactylitis Severity Score (DSS); 7) change from baseline of Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI); 8) change from baseline of Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue (FACIT-F).
- Safety
 - The primary safety outcome was the number of patients who had serious adverse events (SAEs).

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE and the EMBASE (up to April 10th, 2021)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane criteria

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Five RCTs were finally included after the selection process, for a total of 3293 PsA patients

In summary, two were phase III studies on Tofacitinib (OPAL Beyond and OPAL Broaden), one was a phase II study on Filgotinib (EQUATOR) and two were phase III studies on **Upadacitinib (SELECT PsA1 and SELECT PsA2)**.

Charakteristika der Population:

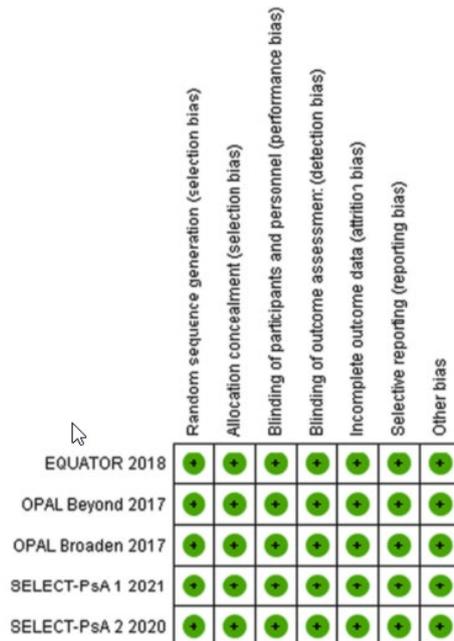
Table 1
Characteristics of patients at baseline: plus-minus values are means \pm SD.

	Equator		OPAL Beyond		OPAL Broaden		SELECT-PsA 1		SELECT-PsA 2	
	Filgotinib 200 mg	Placebo	Tofacitinib 5 mg	Placebo	Tofacitinib 5 mg	Placebo	Upadacitinib 15 mg	Placebo	Upadacitinib 15	Placebo
Number of patients	65	66	131	131	107	105	429	423	211	212
Mean age	49.0 \pm 12.2	50 \pm 10.9	49.5 \pm 12.2	49.0 \pm 12.6	49.4 \pm 12,6	47.7 \pm 12.3	51.6 \pm 12.2	50.4 \pm 12.2	53 \pm 12	54.1 \pm 11.5
Gender (W/M)	36/29	30/36	64/67	80/51	57/50	56/49	238/191	211/212	113/98	120/92
Mean duration of PsA, (years)	7 \pm 6.7	7 \pm 6.2	9.6 \pm 7.6	9.4 \pm 8.1	7.3 \pm 8.2	6.4 \pm 6.4	6.2 \pm 7.4	6.2 \pm 7.0	9.6 \pm 8.4	11.0 \pm 10.3
Swollen-joint count	11.6 \pm 5.1	12.7 \pm 6.7	12.1 \pm 10.6	10.5 \pm 9.0	12.9 \pm 9.9	11.5 \pm 8.8	11.6 \pm 9.3	11.0 \pm 8.2	11.3 \pm 8.2	12.0 \pm 8.9
Tender-joint count	18.3 \pm 9.2	21.6 \pm 13.2	20.5 \pm 13.0	19.8 \pm 14.9	20.5 \pm 12.6	20.6 \pm 14.4	20.4 \pm 14.7	20.0 \pm 14.3	24.9 \pm 17.3	25.3 \pm 17.6
Mean CRP (mg/L)	13.91 \pm 9.8	10.9 \pm 17.2	5.7 (0.2-126.0)	4.4 (0.2-164.0)	4.8 (0.2-115.0)	5.0 (0.2-113.0)	Not Reported	Not Reported	11.2 \pm 18.5	10.4 \pm 18.5
Affected body-surface area \geq 3%	65%	61%	61%	66%	77%	78%	49.9%	49.9%	61.6%	61.8%
HAQ-DI score	1.43 \pm 0.5	1.36 \pm 0.6	1.3 \pm 0.7	1.3 \pm 0.8	1.2 \pm 0.6	1.1 \pm 0.6	1.2 \pm 0.7	1.1 \pm 0.6	1.10 \pm 0.6	1.23 \pm 0.7
Presence of Enthesitis	58%	74%	63%	71%	70%	62%	62.9%	57%	63%	67.9%
Presence of Dactylitis	nr	nr	50%	48%	57%	55%	31.7%	29.8%	26.1%	30.2%
Oral glucocorticoid use on day 1	26%	24%	28%	24%	27%	17%	17%	16.5%	10.4%	11.3%
Concomitant use of CsDMARDs	72%	76%	100%	100%	100%	100%	82.3%	82%	46.4%	47.2%
Concomitant use of Methotrexate	63%	65%	75%	77%	85%	88%	69.7%	69.2%	37.9%	38.7%
Previous use of any bDMARDs	17%	14%	100%	100%	3%	3%	0%	0%	100%	100%

Legend: PsA Psoriatic Arthritis, CRP C-reactive protein, HAQ Health assessment questionnaire, CsDMARDs conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs, bDMARDs biologic disease modifying antirheumatic drugs.

Qualität der Studien:

- All five studies were judged at low risk of bias according to Cochrane criteria (Fig. 2)
- funnel plot analysis does not suggest the presence of publication bias



○ Fig. 2. Risk of bias table.

Studienergebnisse:

- efficacy for arthritis
 - JAKinhibs was significantly associated with a higher response rate compared to placebo (OR 3.78, 95% CI 2.72–5.24, I² = 57%, random effect model), as measured by the primary outcome ACR20 (Fig. 3). Among secondary efficacy outcomes,

JAKinhibs also showed a significantly higher ACR50 response rate (OR 4.31, 95% CI 2.89–6.43, $I^2 = 52\%$, random effect model), ACR70 response rate (OR 4.65, 95% CI 2.26–9.57, $I^2 = 62\%$, random effect model) and MDA (OR 4.10, 95% CI 2.34–7.18, $I^2 = 68\%$, random effect model), compared to placebo.

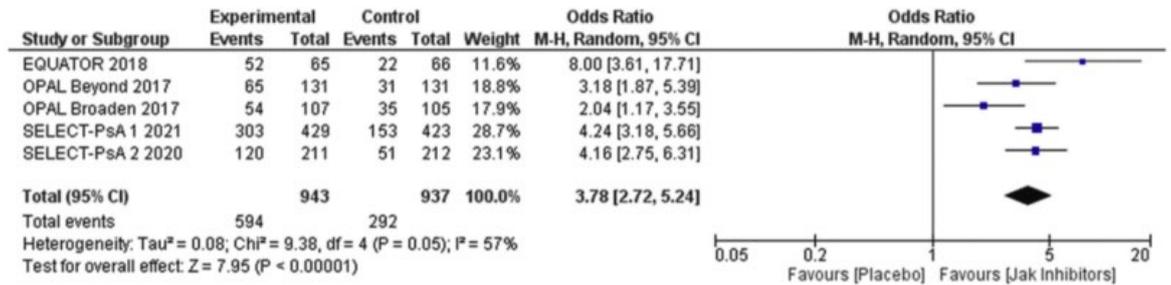


Fig. 3. ACR20 response Filgotinib 200 mg - Tofacitinib 5 mg - Upadacitinib 15 mg.

- Efficacy for other clinical outcomes (cutaneous and enthesal involvement, dactylitis)
 - PASI75 response rate was evaluated only in patients who present at study entry at least 3% of their body surface area affected by psoriasis in all the studies. JAKinhibs showed a higher PASI75 response rate compared to placebo (OR 4.41, 95% CI 2.84–6.84, $I^2 = 52\%$, random effect model) (Fig. 4). [...]

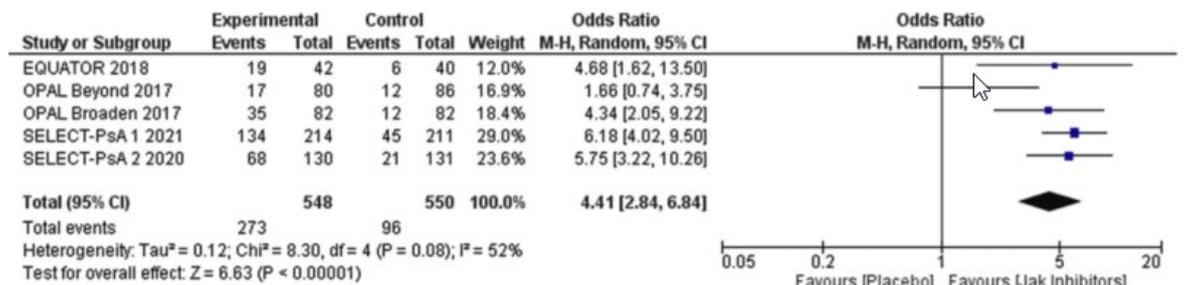


Fig. 4. PASI75 response Filgotinib 200 mg - Tofacitinib 5 mg - Upadacitinib 15 mg.

- Efficacy in patients reported outcomes
 - JAKinhibs were associated with a statistically significant improvement in HAQ-DI (mean difference -0.25 95% CI -0.29 - -0.20, $I^2 = 0\%$, fixed effect model) and fatigue measured by FACIT-F (mean difference 3.56 95% CI 2.74–4.38, $I^2 = 0\%$, fixed effect model), as compared to placebo.
- Safety outcomes
 - JAKinhibs was associated with a non-statistically significant different risk of SAEs as compared to placebo (OR 1.12, 95% CI 0.14–2.82, $I^2 = 46\%$, random effect model) (Fig. 5). [...]

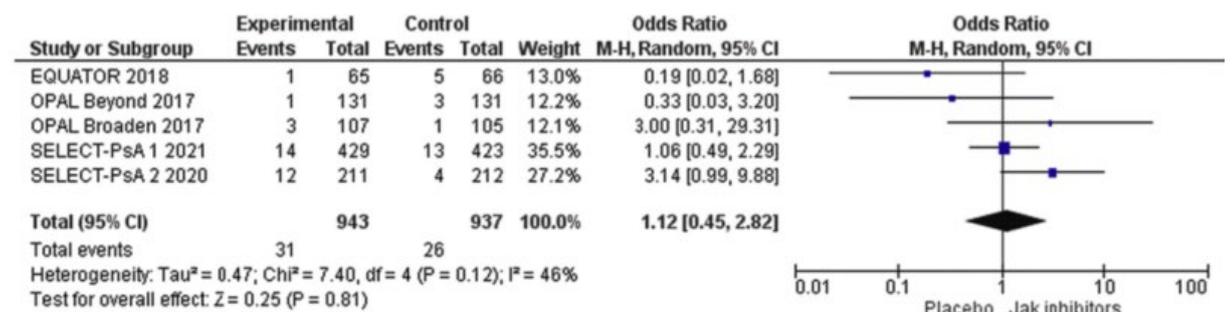


Fig. 5. Serious adverse events Filgotinib 200 mg - Tofacitinib 5 mg - Upadacitinib 15 mg.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, waiting for long-term safety data and head to head comparative RCTs with bDMARDs, our systematic review and metaanalysis found a statistically significant benefit of JAKinhibs for the treatment of PsA as compared to placebo, in addition to standard of care.

Gao et al., 2021 [7].

Efficacy and safety of IL-17 inhibitors for patients with psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

The efficacy and safety of IL-17 inhibitors for patients with Psoriatic arthritis (PsA) is still a controversial issue. To estimate the efficacy and safety of IL-17 inhibitors in the treatment of PsA, we conducted this systematic review and meta-analysis.

Methodik

Population:

- participants aged 18 years old or older with PsA

Intervention:

- IL-17 inhibitors

Komparator:

- placebo or other active treatments

Endpunkte:

- ACR20, ACR50, ACR70, PASI70, PASI 90 and/ or drug-related adverse events (including serious adverse events, infection, respiratory tract infection, any candida infections, urinary tract infection, hepatic events, allergic reactions or hypersensitivities, injection site reactions, nasopharyngitis, headache, diarrhea, and inflammatory bowel disease)

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (from their earliest records to September 2020), EMBASE (from their earliest records to September 2020), and the Cochrane Library database (from their earliest records to September 2020).

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 studies with 5327 patients

Charakteristika der Population:

Table I. Baseline characteristics of patients in meta-analysis.

	Phase	Age (years)	Male (%)	Weight (kg)	Interventions	Controls	No. of patients	MTX use, %	TNF- α naïve, %	Study Primary outcomes	Secondary outcomes
BE ACTIVE2020	IIb	49.3 \pm 12.4	60.0	85.7 \pm 18.5	Bimekizuma	Placebo	206	63.6	NA	ACR at week 12	PASI
EXCEED 2020	III	49.0 \pm 12.4	51.2	83.8 \pm 18.7	Secukinumab	Adalimumab	853	NA	NA	ACR at week 52	PASI
FUTURE 1 2015	III	49 \pm 11.7	45.54	82.9 \pm 20.5	Secukinumab	Placebo	606	60.7	70.6	ACR at week 24	PASI
FUTURE 2 2015	III	47.9 \pm 12.1	46.6	87.1 \pm 19.7	Secukinumab	Placebo	397	46.6	65.0	ACR at week 24	PASI
FUTURE 3 2018	III	49.8 \pm 12.4	45.2	85.6 \pm 19.4	Secukinumab	Placebo	414	47.6	68.1	ACR at week 24	PASI
FUTURE 4 2019	III	49 \pm 12.1	41.9	85.1 \pm 20.3	Secukinumab	Placebo	341	49.9	76.3	ACR at week 16	PASI
FUTURE 5 2018	III	48.6 \pm 12.4	50.2	83.4 \pm 19.3	Secukinumab	Placebo	996	50.1	70.4	ACR at week 16	PASI
Mease et al. 2014	II	52.7 \pm 12.4	36.3	90.7 \pm 21.3	Brodalumab	Placebo	168	50.0	NA	ACR at week 12	PASI
SPIRIT-P1 2017	III	49.5 \pm 11.9	46.0	85.6 \pm 20.9	Ixekizumab	Placebo; Adalimumab	417	14.6	54.2	ACR at week 24	PASI
SPIRIT-P2 2017	III	51.9 \pm 12.1	46.6	88.6 \pm 21.7	Ixekizumab	Placebo	363	NA	41.1	ACR at week 24	PASI
SPIRIT-H2H 2020	IIIb/IV	47.9 \pm 12.1	55.1	83.6 \pm 19.1	Ixekizumab	Adalimumab	566	NA	59.4	ACR at week 12	NA

TNF, tumor necrosis factor; MTX, Methotrexate; ACR, American College of Rheumatology; PASI, Psoriasis Area Severity Index; NA, not available.

Qualität der Studien:

- the inherent risks of bias of trials were generally low.
- Statistical testing showed no evidence of publication bias for ACR20 (Begg's test $z = 1.58$, $p = 0.12$)

Table III. Inherent risk of bias of included trials.

Trial	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding			Incomplete outcome data	Selective outcome reporting	Other source of bias
			Participants	Personnel	Outcome assessors			
BE ACTIVE2020	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	UNCLEAR
EXCEED 2020	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	HIGH	LOW	UNCLEAR
FUTURE 1 2015	LOW	UNCLEAR	LOW	LOW	UNCLEAR	HIGH	UNCLEAR	UNCLEAR
FUTURE 2 2015	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	UNCLEAR
FUTURE 3 2018	LOW	UNCLEAR	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	UNCLEAR
FUTURE 4 2019	LOW	UNCLEAR	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	UNCLEAR
FUTURE 5 2018	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	UNCLEAR
Mease 2014	LOW	UNCLEAR	LOW	LOW	LOW	HIGH	LOW	UNCLEAR
SPIRIT-P1 2017	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	UNCLEAR
SPIRIT-P2 2017	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	UNCLEAR
SPIRIT-H2H 2020	LOW	LOW	HIGH	HIGH	LOW	LOW	LOW	UNCLEAR

Assessment of risk bias according to the Cochrane collaboration tool, low risk of bias was represented as "LOW" and high risk was "HIGH".

Studienergebnisse:

- Primary outcomes included the response rates of ACR20, ACR50 and ACR70
 - Our results showed that IL-17 inhibitors were 1.29 times more likely to achieve an ACR20 response (RR 1.29, 95% CI 1.22 to 1.37, $p < 0.0001$; $I^2 = 93.5\%$, Figure 2A), 1.44 times for ACR50 response (RR 1.44, 95% CI 1.31 to 1.58, $p < 0.0001$; $I^2 = 91.6\%$, Figure 2B) and 1.28 times for ACR70 response (RR 1.28, 95% CI 1.11 to 1.49, $p < 0.0001$; $I^2 = 48.4\%$, Figure 2C) compared with the control group.
 - Compared with TNF inhibitor adalimumab, IL-17 inhibitors did not show the above advantages in ACR20 (RR 1.02, 95% CI 0.95 to 1.09, $p = 0.55$, Figure 3) and ACR50 (RR 1.09, 95% CI 0.99 to 1.21, $p = 0.09$, Figure 4) responses, but they were associated with a higher response rate of ACR70 (RR 1.20, 95% CI 1.03 to 1.39, $p = 0.02$, Figure 5).

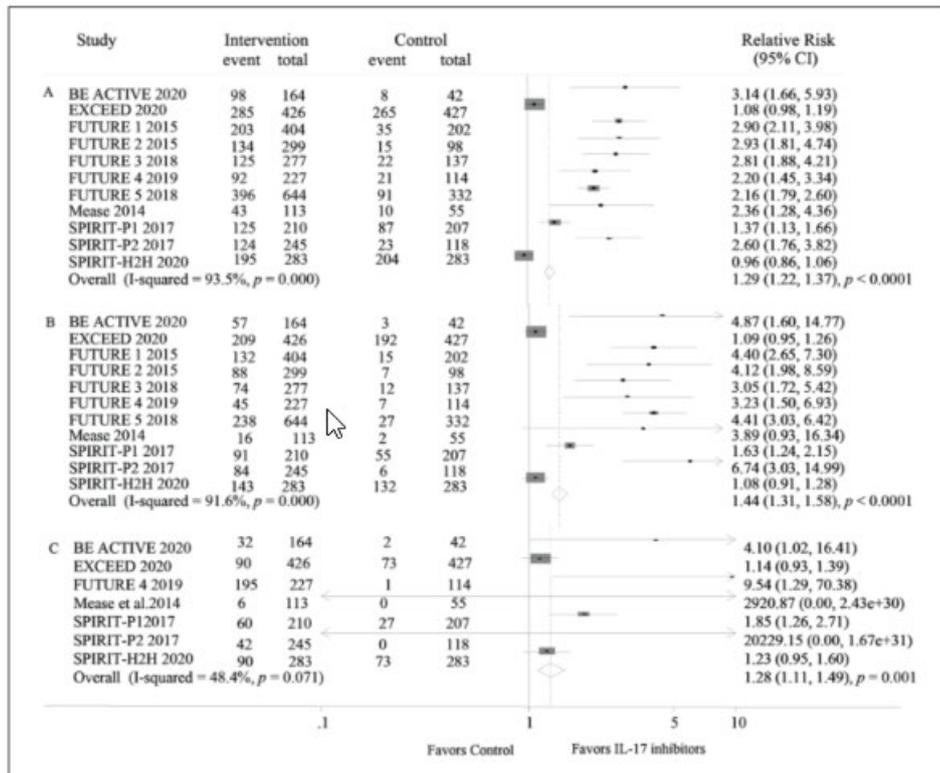


Figure 2. Effects of IL-17 inhibitors compared with placebo or other active control for the responses of ACR20 (A), ACR50 (B) and ACR70 (C) in patients with psoriatic arthritis.

- Adverse events

Table II. Adverse events reported in the included studies.

Adverse events	Studies reporting	Intervention (n/n)	Control (n/n)	RR (95% CI)	p value
Any adverse event	6	1043/1683	650/961	0.98 (0.93,1.04)	0.56
Serious adverse events	8	77/2205	58/1142	0.72 (0.50,1.03)	0.07
Infection	7	734/2241	486/1377	1.05 (0.96,1.15)	0.26
Respiratory tract infection	8	218/2525	131/1380	0.95 (0.77,1.17)	0.61
Any Candida infections	8	53/2883	13/1748	1.99 (1.004,3.81)	0.04
Urinary tract infection	4	46/1485	17/685	1.20 (0.69,2.09)	0.52
Hepatic events	3	43/829	23/367	0.80 (0.43,1.32)	0.38
Allergic reactions or hypersensitivities	4	77/1374	80/1035	0.72 (0.52,0.99)	0.045
Injection site reactions	6	210/2153	79/1422	1.57 (1.16,2.14)	0.004
Nasopharyngitis	7	186/2184	315/1244	1.02 (0.82,1.26)	0.87
Headache	8	136/2848	72/1576	1.13 (0.85,1.50)	0.41
Diarrhea	7	100/2444	73/1374	0.84 (0.62,1.14)	0.27
Inflammatory bowel disease	5	7/2024	0/1322	3.54 (0.62,20.09)	0.15

Anmerkung/Fazit der Autoren

This study provides a clear proof of beneficial effects of IL-17 inhibitors in improving joint disease activity in patients with PsA with an acceptable safety profile. In the presence of relevant skin involvement, IL-17 inhibitors would be preferred over a TNF- α inhibitor adalimumab. More trials that compared IL-17 inhibitors with TNF- α inhibitors are needed to build more evidence for recommending these agents as first-line biologic treatment of active PsA

Garcia-Leal M et al., 2021[8].

Does current evidence on disease-modifying antirheumatic drugs for psoriatic arthritis reinforce an effect on radiographic progression? Results from a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

This study aims to estimate the effect of synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) on radiographic progression and quality of life in adult patients with psoriatic arthritis.

Methodik

Population:

- adult patients (≥ 18 years) diagnosed with psoriatic arthritis (as established by the CASPAR criteria)

Intervention:

- synthetic and/or biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)

Komparator:

- any different active treatment or placebo

Endpunkte:

- radiographic progression
- quality of life

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase, Web of Science, Scopus, and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCRCT), from each database's inception to May 15, 2020.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool for randomized trials 2.0 (RoB 2.0)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 16 trials, comprising 6,833 patients,

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of included studies

Author (year)	Acronym	Intervention	Posology	Patients (n)	Age, mean (SD)	% Female	PsA duration, years, mean (SD)	% Baseline MTX use	% Baseline GC use
				Total					
				DMARD Placebo	DMARD Placebo	DMARD Placebo	DMARD Placebo	DMARD Placebo	DMARD Placebo
Mease (2004)	No acronym	Etanercept	25 mg 2×/week	205					
				101	47.6 (ND)	47	9.0 (ND)	42	19
				104	47.3 (ND)	55	9.2 (ND)	41	15
Mease (2005)	ADEPT	Adalimumab	40 mg/2 weeks	315					
				153	48.6 (12.5)	43.7	9.8 (8.3)	51	ND
				162	49.2 (11.1)	45.1	9.2 (8.7)	50	ND
Antoni (2005)	IMPACT 1	Infliximab	5 mg/kg/8 weeks	104					
				52	45.7 (11.1)	42.3	11.7 (9.8)	ND	ND
				52	45.2 (9.7)	42.3	11.0 (6.6)	ND	ND
Antoni (2005)	IMPACT 2	Infliximab	5 mg/kg/8 weeks	200					
				100	47.1 (12.8)	29	8.4 (7.2)	47	15
				100	46.5 (11.3)	49	7.5 (7.8)	45	10
Fraser (2005)	No acronym	CSA + MTX	2.5 to 4 mg/kg daily	72					
		MTX		38	46.8 (11.5)	71	3.4 (2.8)	100	5
				34	47.1 (10.8)	56	3.5 (3.5)	100	0
Kavanaugh (2009)	GO REVEAL	Golimumab	50 mg/4 weeks	405					
			100 mg/4 weeks	146	45.7 (10.7)	39	7.2 (6.8)	49	13
			Combined	146	48.2 (10.9)	41	7.7 (7.8)	47	18
				292					
				113	47.0 (10.6)	39	7.6 (7.9)	48	17
McInnes (2013)	PSUMMIT 1	Ustekinumab	45 mg/12 weeks	615					
			90 mg/12 weeks	205	48.0 (39.0–55.0) ^a	48.3	3.4 (1.2–9.2) ^a	48	18
			Combined	204	47.0 (38.5–54.0) ^a	43.1	4.9 (1.7–8.3) ^a	50	14
				409					
				206	48.0 (38.5–56.0) ^a	47.6	3.6 (1.0–9.7) ^a	47	16
Ritchlin (2014)	PSUMMIT 2	Ustekinumab	45 mg/12 weeks	312					
			90 mg/12 weeks	103	49.0 (40.0–56.0) ^a	53.4	5.3 (2.3–12.2) ^a	52	20
			Combined	105	48.0 (41.0–57.0) ^a	53.3	4.5 (1.7–10.3) ^a	50	15
				208					
				104	48.0 (38.5–56.0) ^a	51	5.5 (2.3–12.2) ^a	47	13



Table 1 (continued)

Author (year)	Acronym	Intervention	Posology	Patients (n)	Age, mean (SD)	% Female	PsA duration, years, mean (SD)	% Baseline MTX use	% Baseline GC use
Mease (2014)	RAPID-PSA	Certolizumab Pegol	200 mg/2 weeks	138	48.2 (12.3)	53.6	9.6 (8.5)	64	ND
			400 mg/4 weeks	135	47.1 (10.8)	54.1	8.1 (8.3)	65	ND
			Combined	273					
				136	47.3 (11.1)	58.1	7.9 (7.7)	62	ND
Mease (2015)	FUTURE 1	Secukinumab	150 mg/4 weeks	202	49.6 (11.8)	52.5	ND	60	17
			75 mg/4 weeks	202	48.8 (12.2)	58.4	ND	60	17
			Combined	404					
				202	48.5 (11.2)	52.5	ND	62	13
Kavanaugh (2017)	GO-VIBRANT	Golimumab	2 mg/kg/8 weeks	241	45.7 (11.3)	46.9	6.2 (6.0)	68	27
				239	46.7 (12.5)	49.4	5.3 (5.9)	73	28
				417					
Mease (2017)	SPIRIT P1	Ixekizumab	80 mg/2 weeks	107	49.8 (12.6)	53.4	7.2 (8.0)	56	ND
			80 mg/4 weeks	103	49.1 (10.1)	57.9	6.2 (6.4)	52	ND
			Combined	210					
				101	48.6 (12.4)	49.5	6.9 (7.5)	53	ND
Mease (2017)	OPAL	Adalimumab	40 mg/2 weeks	106	50.6 (12.3)	54.7	6.3 (6.9)	56	ND
				422					
				107	49.4 (12.6)	53	7.3 (8.2)	85	27
				104	46.9 (12.4)	60	5.4 (5.8)	88	11
Mease (2017)	ASTRAEA	Abatacept	125 mg/week	213	51.0 (10.7)	56.8	8.3 (8.1)	61	26
				211	49.8 (11.3)	53.1	8.8 (8.3)	60	24
				424					
				106	47.4 (11.3)	47	5.3 (5.3)	75	22
Mease (2017)	OPAL	Adalimumab	40 mg/2 weeks	105	47.7 (12.3)	53	6.4 (6.4)	88	17
				422					
				107	49.4 (12.6)	53	7.3 (8.2)	85	27
				104	46.9 (12.4)	60	5.4 (5.8)	88	11
Mease (2017)	ASTRAEA	Abatacept	125 mg/week	213	51.0 (10.7)	56.8	8.3 (8.1)	61	26
				211	49.8 (11.3)	53.1	8.8 (8.3)	60	24
				424					
				106	47.4 (11.3)	47	5.3 (5.3)	75	22
Mease (2017)	OPAL	Adalimumab	40 mg/2 weeks	105	47.7 (12.3)	53	6.4 (6.4)	88	17
				422					
				107	49.4 (12.6)	53	7.3 (8.2)	85	27
				104	46.9 (12.4)	60	5.4 (5.8)	88	11
Mease (2017)	ASTRAEA	Abatacept	125 mg/week	213	51.0 (10.7)	56.8	8.3 (8.1)	61	26
				211	49.8 (11.3)	53.1	8.8 (8.3)	60	24
				424					
				106	47.4 (11.3)	47	5.3 (5.3)	75	22
Mease (2018)	FUTURE 5	Secukinumab	300 mg with LD/4 weeks	222	48.9 (12.8)	51.4	6.7 (8.3)	51	15
			150 mg with LD/4 weeks	220	48.4 (12.9)	49.5	6.7 (7.1)	49	20
				996					
				222	48.9 (12.8)	51.4	6.7 (8.3)	51	15
Mease (2019)	SEAM-PSA	MTX	20 mg/week	284	48.7 (13.1)	56.3	3.6 (6.8)	100	ND
				284	48.5 (13.5)	46.8	3.1 (6.0)	0	ND
				283	48.1 (12.7)	49.1	3.0 (6.0)	100	ND
				283	48.1 (12.7)	49.1	3.0 (6.0)	100	ND
Mease (2019)	SEAM-PSA	Etanercept	50 mg/week	284	48.5 (13.5)	46.8	3.1 (6.0)	0	ND
				283	48.1 (12.7)	49.1	3.0 (6.0)	100	ND
				283	48.1 (12.7)	49.1	3.0 (6.0)	100	ND
				283	48.1 (12.7)	49.1	3.0 (6.0)	100	ND
Mease (2019)	SEAM-PSA	MTX + etanercept	20 mg with 50 mg etanercept/-week	283	48.1 (12.7)	49.1	3.0 (6.0)	100	ND
				283	48.1 (12.7)	49.1	3.0 (6.0)	100	ND
				283	48.1 (12.7)	49.1	3.0 (6.0)	100	ND
				283	48.1 (12.7)	49.1	3.0 (6.0)	100	ND
Mease (2019)	SEAM-PSA	MTX	20 mg/week	284	48.7 (13.1)	56.3	3.6 (6.8)	100	ND
				284	48.5 (13.5)	46.8	3.1 (6.0)	0	ND
				283	48.1 (12.7)	49.1	3.0 (6.0)	100	ND
				283	48.1 (12.7)	49.1	3.0 (6.0)	100	ND
Mease (2019)	SEAM-PSA	Etanercept	50 mg/week	284	48.5 (13.5)	46.8	3.1 (6.0)	0	ND
				283	48.1 (12.7)	49.1	3.0 (6.0)	100	ND
				283	48.1 (12.7)	49.1	3.0 (6.0)	100	ND
				283	48.1 (12.7)	49.1	3.0 (6.0)	100	ND
Mease (2019)	SEAM-PSA	MTX + etanercept	20 mg with 50 mg etanercept/-week	283	48.1 (12.7)	49.1	3.0 (6.0)	100	ND
				283	48.1 (12.7)	49.1	3.0 (6.0)	100	ND
				283	48.1 (12.7)	49.1	3.0 (6.0)	100	ND
				283	48.1 (12.7)	49.1	3.0 (6.0)	100	ND

All studies used a modified total Sharp score, except ‡ that used the Larsen score

CSA, ciclosporin; GC, glucocorticoid; MTX, methotrexate; LD, loading dose; DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; SD, standard deviation; ND, no data; PsA, psoriatic arthritis

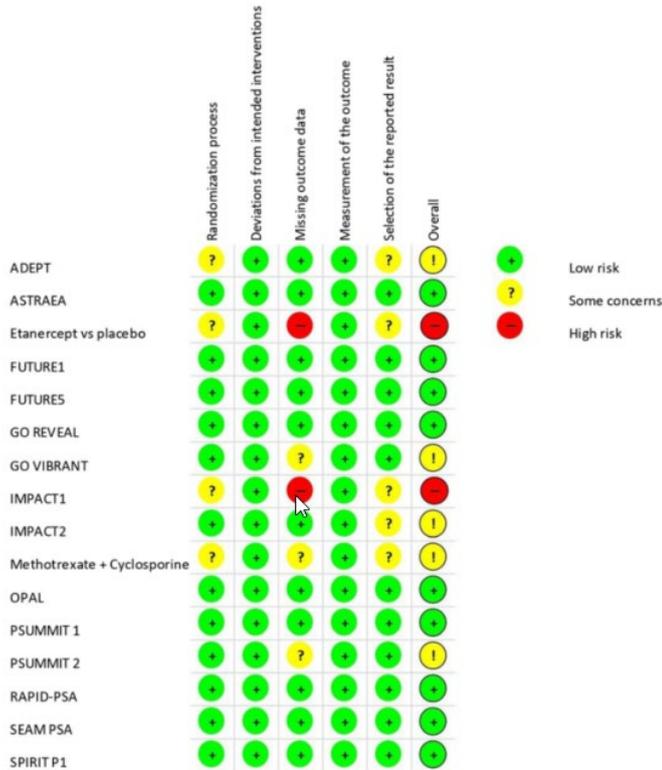
^aMedian (interquartile range)

^bData at 48 weeks

^cData at 50 weeks

Qualität der Studien:

- Overall risk of bias was rated as moderate, with nine studies considered at low risk [25, 26, 28, 31, 32, 34, 35, 38], five with some concerns [24, 30, 33, 36, 37], and two at high risk [23, 29].



Studienergebnisse:

- In adult patients with psoriatic arthritis, exposure to a biologic agent (regardless of bDMARD class) significantly reduced the radiographic progression of the disease (MD: - 0.66; [95% CI - 0.97 to - 0.34]; P < .00001; I2 = 100%) (Fig. 3) as measured by the van der Heijde-modified total Sharp score (vdH-mTSS)

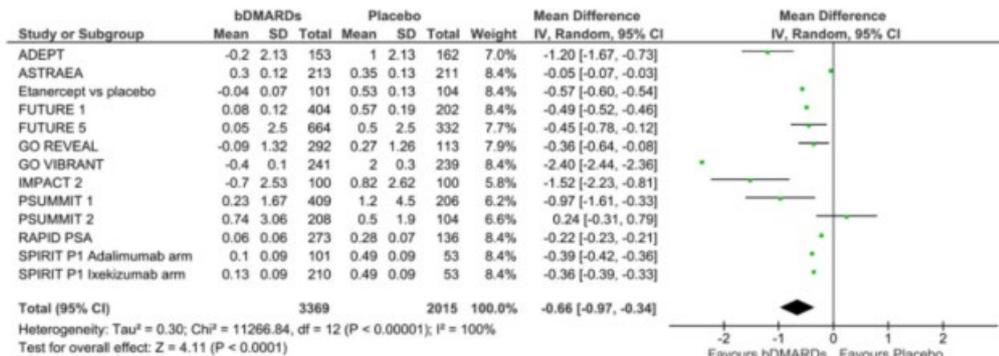


Fig. 3 Mean difference and 95% CIs for the effect of bDMARDs on radiographic progression at 24 weeks of treatment. IV, inverse variance

- Also, improvement in health-related quality of life, reported with the HAQ-DI score was shown in an analysis of twelve studies that measured this outcome (MD: - 0.21; [95% CI - 0.25 to - 0.18]; P < .00001; I2 = 97%) (Fig. 4).

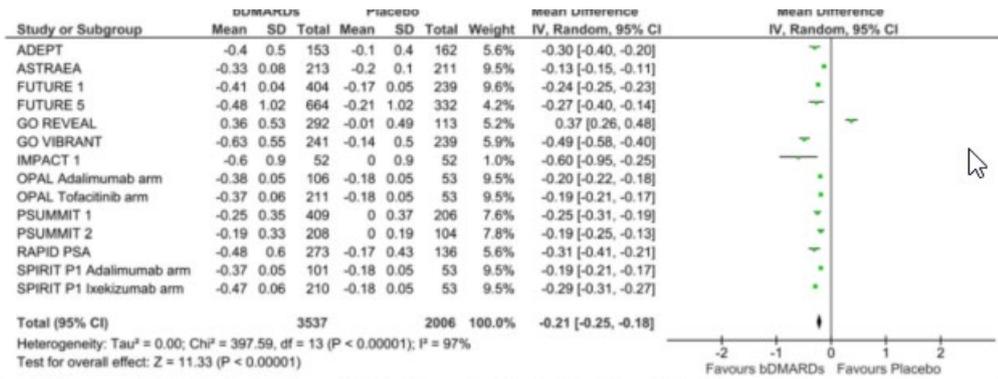


Fig. 4 Mean difference and 95% CIs for the effect of bDMARDs on health-related quality of life at 24 weeks of treatment. IV, inverse variance

- Two trials evaluated radiographic outcomes with csDMARDs. According to one of these studies, the addition of cyclosporine (CSA) to methotrexate (MTX) does not reduce radiographic progression as compared to MTX alone. Similarly, another trial reported significantly less radiological damage with etanercept monotherapy compared to MTX alone (P = 0.014).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the results of this systematic review and meta-analysis of RCTs suggest a better control of radiological damage with bDMARDs, as compared to placebo, after 24 weeks of treatment. However, the true intervention effect is exceedingly different in the currently best available evidence, in a manner that it cannot be determined with confidence. Further research is required to assess long-term outcomes and to control the heterogeneity between studies by including radiographic progression as a primary outcome in the evaluation of treatments for psoriatic arthritis.

Kommentare zum Review

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Wu et al., 2020 [25]

Xie Y et al., 2021 [27].

Are biologics combined with methotrexate better than biologics monotherapy in psoriasis and psoriatic arthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

In this meta-analysis, we compared the clinical efficiency and safety profile of biologics plus MTX with biologic monotherapy systemically, trying to elucidate whether biologics plus MTX performs better than biologic monotherapy.

Methodik

Population:

- adult patients (≥18 years old) with psoriasis or PsA

Intervention/Komparator:

- biologics monotherapy or combined with MTX

Endpunkte:

- To assess the efficiency of treatment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI) responses (including PASI 50, 75, and 90), and proportion of patients with Physician's Global Assessment Scale (sPGA) scored 0 or 1, were used for psoriasis assessment. The American College of Rheumatology (ACR) 20/50/70 responder indices were used to assess the efficiency for PsA. As for the safety assessment, data related to adverse effects were extracted

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, EMBASE, and the Cochrane Library databases was performed from conception through 5 November 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Methods

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 15 studies¹³⁻²⁷ with a total of 4221 patients met the inclusion criteria

Charakteristika der Population:

- 10 studies used TNF inhibitors (4 for etanercept, 3 for adalimumab, and each of the rest 3 for infliximab, golimumab, and Yisaipu, respectively), while four studies used IL-17A inhibitors (3 for ixekizumab and one for secukinumab). Only two studies examined IL-12/23 inhibitors (ustekinumab)

TABLE 1 Characteristics of included studies

References	Country	Age (mean ± SD, years)	Gender (male/female)	Name of biologics	No. of participants	
					Biologics + MTX	Biologics
Combe et al ¹³	France	/	/	Ixekizumab	183	193
Edwards et al ¹⁴	Switzerland	48.3 ± 12.3	150/133	Adalimumab	169	114
		47.5 ± 12.0	162/121	Ixekizumab	167	116
Gladman et al ¹⁵	Canada	48.6 ± 12.5	85/66	Adalimumab	75	76
Gottlieb et al, 2012 ¹⁶	United States	44.1 ± 13.0	320/158	Etanercept	239	239
Kavanaugh et al ¹⁷	United States	47.1 ± 12.8	71/29	Infliximab	47	53
Kavanaugh et al ¹⁸	United States	45.7 ± 11.3	128/113	Golimumab	163	78
Kraaig et al ¹⁹	Netherlands	/	/	Adalimumab	31	30
Liu et al, 2019 ²⁰	China	43.1 ± 12.4	355/100	rhTNFR-Fc	226	229
McInnes et al ²¹	United Kingdom	47.5	222/187	Ustekinumab	200	209
McInnes et al ²²	United Kingdom	47.3 ± 11.9	153/146	Secukinumab	135	164
Mease et al, 2019 ²³	United States	48.3 ± 13.1	295/272	Etanercept	283	284
Nash et al, 2018 ²⁴	United States	52.3 ± 12.5	104/117	Ixekizumab	109	112
Ritchlin et al, 2014 ²⁵	United States	48.5	97/111	Ustekinumab	106	102
Yu et al, 2019 ²⁶	China	51.9 ± 14.7	20/10	Etanercept	15	15
Zachariae et al, 2008 ²⁷	Denmark	48.1	43/16	Etanercept	31	28

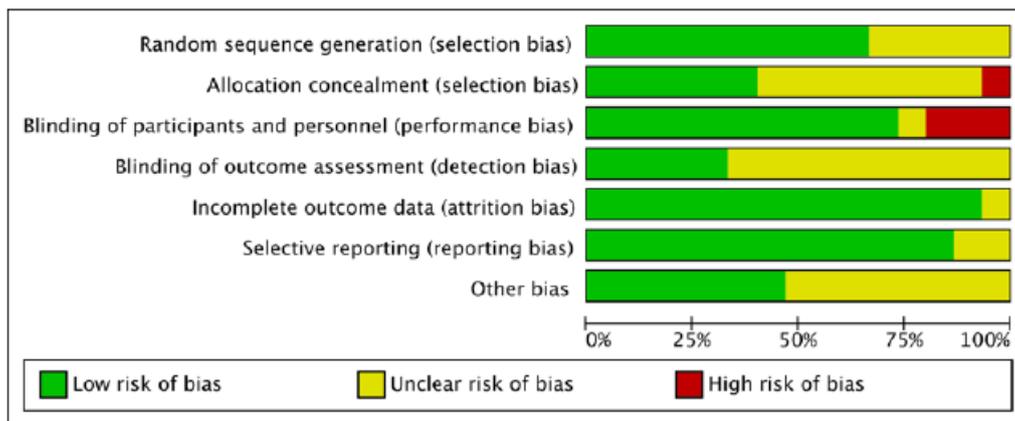
Abbreviations: MTX, methotrexate; rhTNFR-Fc, recombinant human TNF- α receptor II: IgG Fc, fusion protein.

Qualität der Studien:

- of the 15 RCT studies were categorized as low risk of bias, nine studies as unclear, and three as high.

	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
Combe et al, 2020	+	+	+	+	+	+	?
Edwards et al, 2020	?	-	-	+	-	?	?
Gladman et al, 2006	?	?	+	?	-	-	?
Gottlieb et al, 2012	?	?	+	?	-	+	?
Kavanaugh et al, 2007	?	?	-	?	-	+	?
Kavanaugh et al, 2017	+	?	+	?	-	+	+
Kraaij et al, 2019	?	?	+	?	?	?	?
Liu et al, 2019	+	?	+	?	-	+	+
McInnes et al, 2013	+	+	+	+	-	+	+
McInnes et al, 2015	+	+	+	?	-	+	+
Mease et al, 2019	+	+	+	+	-	+	+
Nash et al, 2018	+	+	+	+	-	+	+
Ritchlin et al, 2014	+	?	+	?	-	+	?
Yu et al, 2019	+	?	?	?	-	+	?
Zachariae et al, 2008	+	+	-	?	-	+	+

● Fig.S1 Risk of bias for each included randomized controlled trials



• **Fig.S2 Risk of bias summary of included randomized controlled trials**

Studienergebnisse:

FBMed: Es sind nur die Ergebnisse für die PsA dargestellt

• Efficiency

However, for PsA, with a total of 10 studies reported relevant data, the results were controversial. Five trials examined the efficiency of TNF inhibitors plus MTX compared with TNF inhibitors monotherapy for PsA. And as the results shown in Figure 3, TNF inhibitors plus MTX combination therapy did not lead to any significant higher or lower response rates in ACR20, ACR50, and ACR70, no matter at week 24 (ACR20, RR = 1.08, 95%CI 0.99-1.07, P = .09; ACR50, RR = 1.01, 95%CI 0.88-1.15, P = .93; ACR70, RR = 0.99, 95%CI 0.81-1.20, P = .90) or at week 48 (ACR20, RR = 1.07, 95%CI 0.99-1.15, P = .11; ACR50, RR = 1.10, 95%CI 0.98-1.24, P = .12; ACR70, RR = 1.11, 95%CI 0.93-1.33, P = .23). However, moderate levels of heterogeneities were detected in the results of week 48.

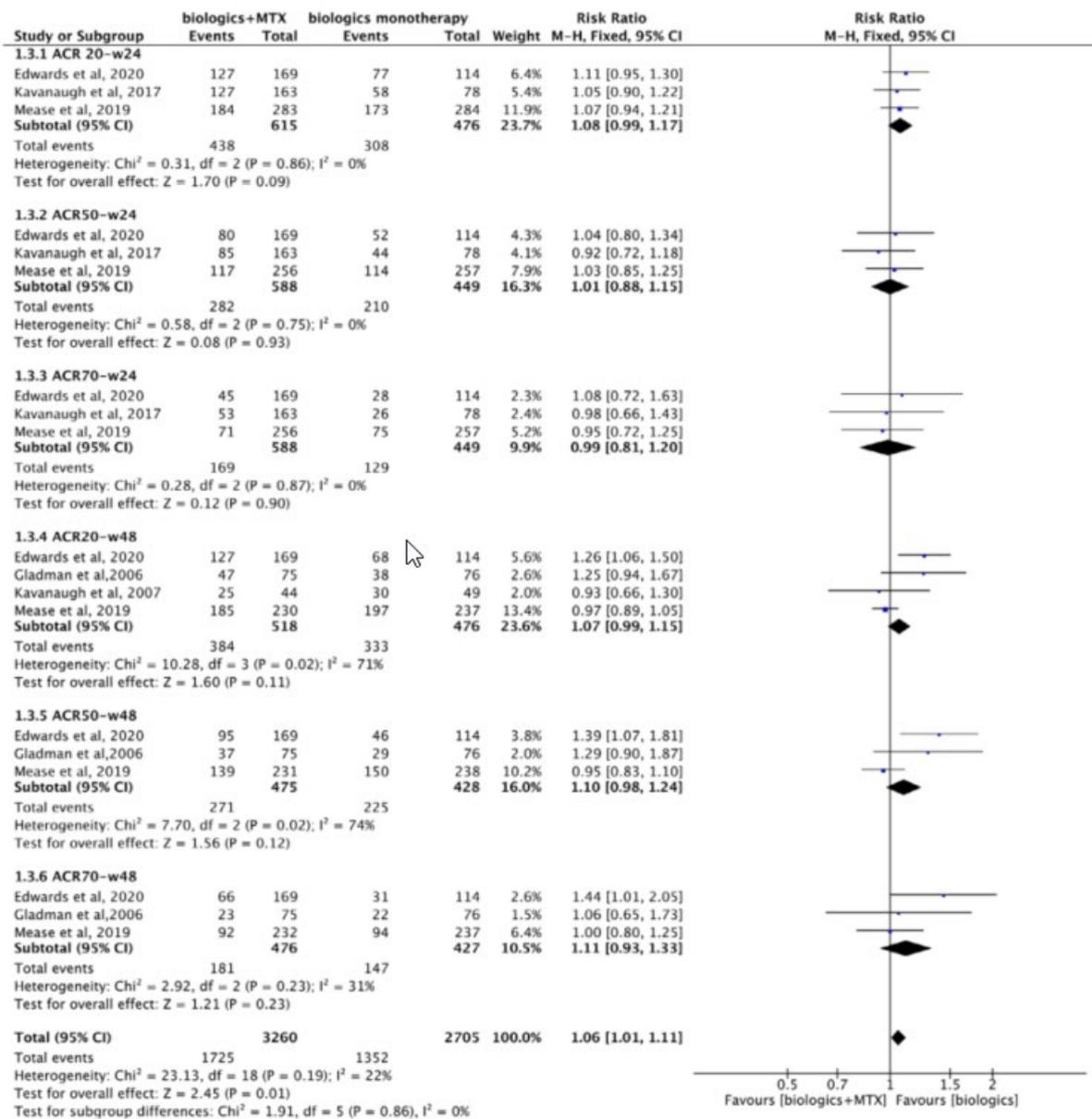


FIGURE 3 The forest plot for clinical efficiency of psoriatic arthritis (TNF inhibitors + MTX vs TNF inhibitors mono), estimated by American College of Rheumatology (ACR) response at week 24 and week 48

- For the comparison of IL-17 inhibitors plus MTX with IL-17 inhibitors monotherapy (Figure 4), with four trials involved, the results were similar both at week 24 (ACR20, RR = 1.05, 95%CI 0.93-1.19, P = .40; ACR50, RR = 1.09, 95%CI 0.91-1.30, P = .34; ACR70, RR = 1.19, 95%CI 0.88-1.59, P = .26) and at week 48 (ACR20, RR = 0.98, 95%CI 0.89-1.08, P = .71; ACR50, RR = 0.94, 95%CI 0.81-1.08, P = .38; ACR70, RR = 0.83, 95%CI 0.68-1.02, P = .08). For IL-12/23 inhibitors (Figure 5), only two studies compared the ACR20 response at week 24, and the results still showed no significant difference between the two groups (RR = 0.98, 95%CI 0.82-1.17, P = .83).

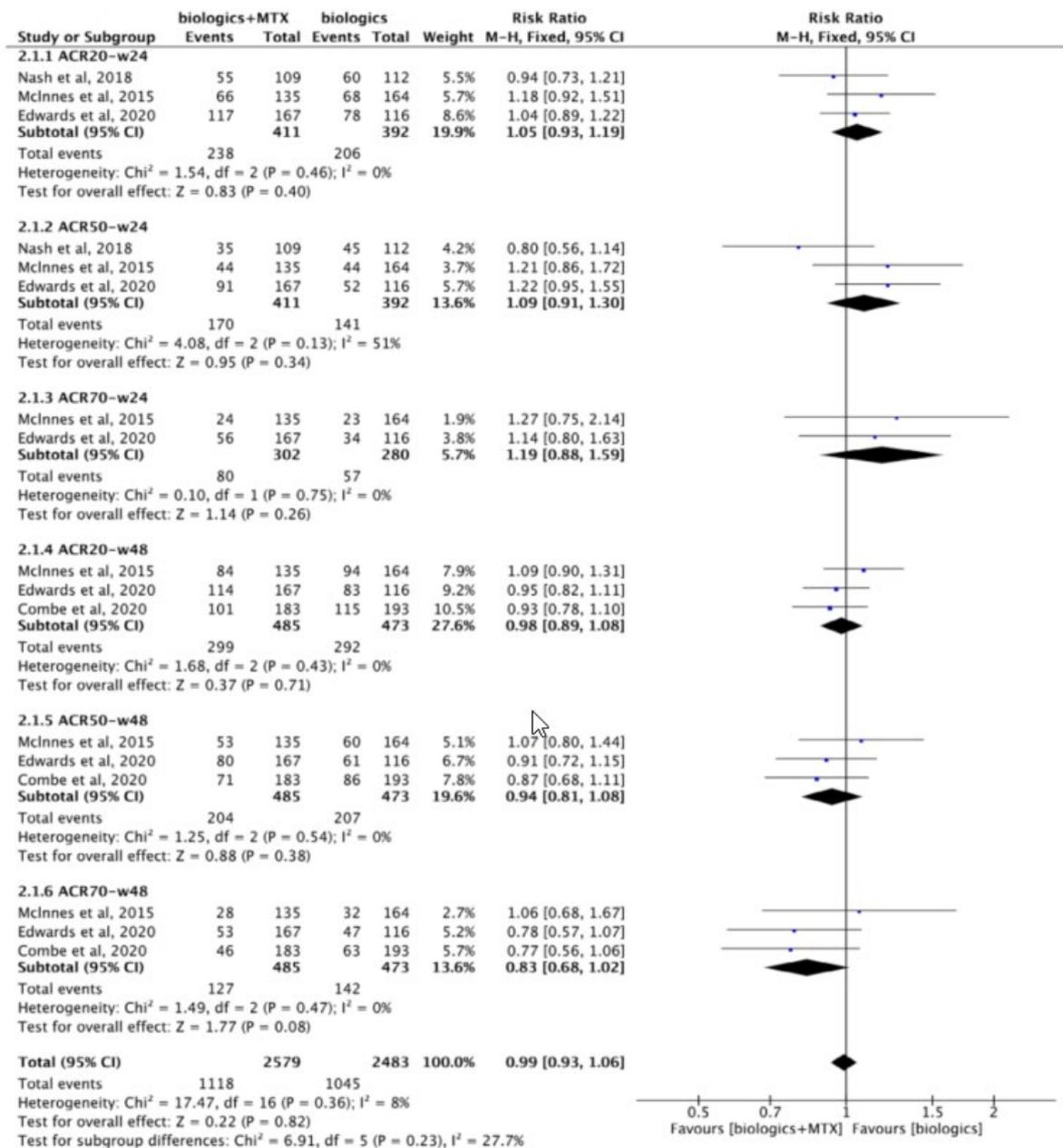


FIGURE 4 The forest plot for clinical efficiency of psoriatic arthritis (IL-17A inhibitors + MTX vs IL-17A inhibitors mono), estimated by American College of Rheumatology (ACR) response at week 24 and week 48

- Safety and tolerability
 - As only one trial involved examined the safety profile of other types of biologics, we only compared the safety profile of TNF inhibitors plus MTX with TNF inhibitors monotherapy
 - The combination group showed a significantly higher incidence rate of total adverse events (RR = 1.21, 95%CI 1.13-1.30). However, a moderate level of heterogeneity was detected (I² = 66%) for this result. For the incidence of serious adverse events (RR = 0.71, 95%CI 0.42-1.20; P = .20) and drug withdrawals due to adverse effects (RR = 1.12, 95%CI 0.70-1.80; P = .64), there was no significant difference between the two groups

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, this study suggested that biologics plus MTX performed better on improving the clinical efficiency of treating psoriasis when compared with biologic monotherapy, without a difference in tolerability. However, this combination failed to improve the clinical efficiency when treating PsA. More studies are needed to elucidate relevant problems.

Kerschbaumer et al., 2020 [13].

Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature research for the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis

Fragestellung

To perform an update of a review of the efficacy and safety of disease- modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in psoriatic arthritis (Psa).

Methodik

Population:

- Adult patients (≥ 18 years) with PsA, classified according to the Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) or Moll and Wright criteria.

Intervention:

systemic PsA therapies

- csDMARDs (including methotrexate, leflunomide, sulfasalazine, hydroxychloroquine, chloroquine, injectable gold/gold salts, azathioprine, ciclosporin, penicillamine, cyclophosphamide, mycophenolate, chlorambucil,
- minocycline);
- bDMARDs (anakinra, infliximab, etanercept, adalimumab, rituximab, abatacept, tocilizumab, golimumab, certolizumab- pegol, alefacept, ustekinumab, secukinumab, brodalumab, ixekizumab, guselkumab, clazakizumab and bimekizumab and respective biosimilars);
- targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs) (apremilast, tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib);
- systemic glucocorticoids or NSAIDs; and any combination of these treatments.

Komparator:

- Placebo treatment or any of the agents listed above were eligible as comparator.

Endpunkte:

- Outcomes of interest were signs and symptoms of PsA, defined as composite measures including the American College of Rheumatology (ACR) response criteria, the Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis or the minimal disease activity (MDA) state.

Recherche/Suchzeitraum:

- The initial literature search was conducted by a database expert (LF) in Embase, Medline and the Cochrane Library without language restriction. Based on the previous SLR, the search included all studies published between 1 January 2015 and 21 December 2018 (last date searched).

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of bias (RoB) was assessed using the Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool for RCTs, and each study was assigned as having low, unclear or high RoB. Cohort and case-control (ie, safety) studies were assessed using the Newcastle- Ottawa Scale.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 56 publications (33 articles on efficacy and 23 on safety) were finally included in this SLR

Table 1 Drugs investigated in PsA randomised controlled trials published in 2015–2018

Therapeutic compound	Articles/ abstracts (n)	Drug target	Population
Biological DMARDs			
Golimumab	1	TNF	csDMARD/NSAID-IR
Etanercept	1		MTX+DMARD-naive
Adalimumab biosimilar (CT-P13)	1		csDMARD-IR
Etanercept biosimilar (CHS-0214)	1		csDMARD-IR
Ixekizumab	10	IL-17A	csDMARD-IR/TNFi-IR
Secukinumab	5		NSAID-IR/mixed csDMARD/TNFi-IR
ABT-122	1	TNF/IL-17A	csDMARD/TNFi-IR
Ustekinumab	1	IL-12/23	Patients with active enthesitis
Risankizumab	1	IL-23–19p	NSAID/csDMARD/TNFi-IR
Guselkumab	1		csDMARD/TNFi-IR
Clazakizumab	1	IL-6	NSAID/csDMARD-IR
Abatacept	1	CD80/86	csDMARD/TNFi-IR
Targeted synthetic DMARDs			
Apremilast	5	PDE4	csDMARD-IR/TNFi-IR/ csDMARD-naive
Tofacitinib	2	JAK-1/2/3	csDMARD-IR/TNFi-IR
Filgotinib	1	JAK-1	csDMARD-IR

csDMARD, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; IL, interleukin; IR, insufficient responders; JAK, Janus kinase; MTX, methotrexate; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; PDE4, phosphodiesterase-4; PsA, psoriatic arthritis; TNF, tumour necrosis factor; TNFi, TNF inhibitor.

Charakteristika der Population:

Table 2 Trials investigating non-TNF biological disease-modifying antirheumatic drugs in PsA

Study	Population	RoB	Treatment	n
IL-17A inhibitors				
Mease <i>et al</i> (SPIRIT-P1) ¹	csDMARD-IR	Low	Placebo±csDMARD	106
			IXE 80 mg Q4W±csDMARD	107
			IXE 80 mg Q2W±csDMARD	103
			ADA 40 mg Q2W±csDMARD	101
Nash <i>et al</i> (SPIRIT-P2) ²	TNFi-IR	Low	Placebo±csDMARD	118
			IXE 80 mg Q4W±csDMARD	122
			IXE 80 mg Q2W±csDMARD	123
Nash <i>et al</i> (FUTURE-3) ³	Mixed csDMARD/bDMARD-IR	Low	Placebo±MTX	137
			SEC 300 mg without LD±MTX	139
			SEC 150 mg without LD±MTX	138
Kivitz <i>et al</i> (FUTURE-4) ⁴	NSAID-IR	Abstract	Placebo±MTX	114
			SEC 150 mg with LD±MTX	114
			SEC 150 mg without LD±MTX	113
Mease <i>et al</i> (FUTURE-5) ⁵	Mixed	Low	Placebo±MTX	332
			SEC 300 mg with LD±MTX	222
			SEC 150 mg with LD±MTX	220
			SEC 150 mg without LD±MTX	222
IL-23p19 inhibitors				
Deodhar <i>et al</i> ⁶	Mixed csDMARD/TNFi-IR	Low	Placebo±MTX	49
			GKM 100 mg±MTX	100
Mease <i>et al</i> (ACR) ⁷	Mixed MTX/TNFi-IR	Abstract	Placebo±MTX	42
			RKM 150 mg Q4W±MTX	42
			RKM 150 mg weeks 0, 4 and 16±MTX	42
			RKM 150 mg weeks 0 and 12±MTX	39
			RKM 75 mg week 0±MTX	20
Other bDMARDs				
Mease <i>et al</i> ⁸	NSAID/csDMARD-IR	Low	Placebo±MTX	41
			CKM 25 mg±MTX	41
			CKM 100 mg±MTX	42
			CKM 200 mg±MTX	41
Mease <i>et al</i> (ASTRAEA) ⁹	Mixed csDMARD/TNFi-IR	Low	Placebo±MTX	211
			ABA±MTX	213
Mease <i>et al</i> ¹⁰	MTX-IR	Low	Placebo+MTX	24
			ADA 40 mg Q2W+MTX	72
			ABT-122 120 mg Q2W	71
			ABT-122 240 mg Q2W	73

¹Week 24.

ABA, abatacept; ACR, American College of Rheumatology; ADA, adalimumab; bDMARD, biological disease-modifying antirheumatic drug; CKM, clazakizumab; csDMARD, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; GKM, guselkumab; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire Disability Index; IL, interleukin; IR, insufficient responders; IXE, ixekizumab; LD, loading dose; mTSS, PsA modified total Sharp score; MTX, methotrexate; NR, not reported; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; PsA, psoriatic arthritis; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks; Ref, reference arm; RKM, risankizumab; RoB, risk of bias; SEC, secukinumab; TNF, tumour necrosis factor; TNFi, TNF inhibitor.

Qualität der Studien:

- Siehe Table 2 (Charakteristika der Population)

Studienergebnisse:

Efficacy of bDMARDs TNF inhibitors

Two trials investigated the efficacy of TNF inhibition in csDMARD- naive (etanercept) and csDMARD- IR (golimumab).^{19 20} The SEAM- PsA study compared etanercept monotherapy or etanercept+MTX combination therapy with MTX monotherapy in csDMARD- naive patients. Etanercept monotherapy as well as combination therapy with MTX were superior to MTX and showed similar efficacy in both treatment groups (ACR20 response at week 24:

50.7% vs 60.9% vs 64% for MTX, etanercept monotherapy and etanercept+MTX combination therapy, respectively); improvement in skin changes, swollen or tender joint counts, and disability according to the HAQ- DI did not differ between the etanercept group and the MTX group. Intravenous golimumab was superior compared with placebo (ACR20 at week 14: 75.1% vs 21.8%).¹⁹ Detailed results are shown in online supplementary tables S3.1 and S3.2. One cohort study (high RoB) investigated the feasibility of switching to a second or third TNFi after insufficient response to a first TNFi. Patients achieved moderate efficacy results in their second, but only weak responses in their third TNFi course. The median drug survival was 64 months (second TNFi) and 14 months (third TNFi).²¹

bDMARDs targeting IL-17A Ten reports of IL-17A-inhibiting agents (ixekizumab (IXE), secukinumab) were included with low RoB of all primary study reports; secukinumab has already been addressed in the previous SLR.¹⁵ IXE was efficacious in csDMARD-IR as well as TNFi-IR patients. In csDMARD-IR (SPIRIT-P1) better efficacy was seen at week 24 compared with placebo, with numerically similar ACR20, ACR50 and ACR70 rates as adalimumab (ADA) (included as reference arm; study not powered to show noninferiority). Further, structural progression was significantly lower compared with placebo and similar to ADA (table 2); skin responses were also significantly better with IXE than placebo and appeared also better for IXE than ADA.¹ Stratification by concomitant DMARD usage revealed similar results regarding clinical signs and symptoms and physical function and a trend towards an advantage of combination therapy as opposed to monotherapy in the Q4W group. Also in TNFi-IR patients (SPIRIT-P2), IXE showed superiority over placebo for IXE every 2 weeks (Q2W) and every 4 weeks (Q4W) at week 24 regarding signs and symptoms, physical disability, skin disease, and extraarticular manifestations (dactylitis, enthesitis) of PsA.² Secukinumab (FUTURE 1–5) continued to show efficacy in reducing signs and symptoms of arthritis as well as skin disease and extra-articular musculoskeletal manifestations (enthesitis, dactylitis) and inhibited radiographic progression when compared with placebo in NSAID-IR, csDMARD-IR and TNF-IR patients.^{3–5 28–30}

bDMARDs targeting IL-23-p19 Two trials, investigating molecules targeting the p19 subunit of IL-23, **guselkumab** (low RoB) and risankizumab (conference abstract), were included. Guselkumab was superior compared with placebo in reducing arthritis signs and symptoms, as well as enthesitis and dactylitis.⁶ Risankizumab improved arthritis and skin symptoms significantly more than placebo, but there was no clear difference between the different dosing intervals and no significant difference versus placebo in improving dactylitis, enthesitis or physical function.^{7 31}

Other bDMARDs In an open-label RCT (high RoB) on patients with primary enthesal disease but unbalanced baseline characteristics, ustekinumab (UST) was reported to be superior to TNFi therapy in resolving enthesitis (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Enthesitis Index, SPARCC=0 at week 24: UST 73.9% vs TNFi 41.7%, p=0.018) and skin disease (PASI100 at week 24: UST 59% vs TNFi 29%, p=0.039). No differences in resolving arthritis disease activity were observed between the groups.³² A study on abatacept (anti-CD80/86) in patients with PsA with previous IR to csDMARDs or TNFIs showed significant but only modest efficacy compared with placebo for musculoskeletal (table 2) and skin manifestations, but was not effective regarding physical function. More patients in the abatacept arm showed radiographic non-progression at week 24 compared with placebo (42.7% vs 32.7%, nominal p=0.034), while the mean change of structural damage appeared similar between the groups (0.30 vs 0.35 at week 24 for abatacept and placebo, respectively).⁸ ABT-122 (a dual variable domain immunoglobulin directed against TNF and IL-17) was investigated in a 12-week phase II study in MTX-IR patients. ABT-122 was superior to placebo at both doses (120 mg and 240 mg), showing similar ACR20 responses compared with ADA (table 2); the 240 mg dose showed significantly higher efficacy compared with placebo and ADA in ACR50 and ACR70 responses. PASI75 and

PASI90 responses were similar to ADA and significantly higher in the ABT-122 group compared with placebo.¹⁰ IL-6 inhibition through clazakizumab showed only modest efficacy compared with placebo, with no clear dose response and no difference in skin outcomes in a phase II trial.⁹ Detailed results of non- TNFi bDMARDs are shown in table 2.

Efficacy of tsDMARDs:

Three RCTs (all with low RoB) investigated JAKi in PsA (table 3). Tofacitinib was superior to placebo in csDMARD- IR patients and, although not formally tested, exhibited numerically similar results as ADA in OPAL Broaden.¹² OPAL Beyond investigated tofacitinib in TNFi- IR patients and met its co- primary efficacy endpoints (ACR20 and HAQ- DI at week 12) for 5 mg and 10 mg two times per day, compared with placebo (p<0.001). Filgotinib, a selective JAK-1 inhibitor, also significantly reduced signs and symptoms of PsA compared with placebo in a phase II trial.¹³ Evidence regarding the clinical efficacy of phosphodiesterase-4 (PDE4) inhibition using apremilast (APR) in csDMARD- IR patients was confirmed in two RCTs (one low RoB, one unclear RoB).^{33 34} Furthermore, APR was effective in reducing signs and symptoms of PsA in patients who were csDMARD- naive (PALACE-4, low RoB)³⁵ or bDMARD- naive (ACTIVE), but the overall response rates were relatively low.³⁶ Detailed results are summarised in table 3 and online supplementary tables S3.1- S3.2.

Target	Disease domain										
	Arthritis (ACR 70)		Physical function (HAQ)		Skin (PASI 75)		Enthesitis*		Dactylitis*		Radiographic damage (PsA-mSvdHS)
TNF [19, 20]	Green		Green		Green		Green		Green		Green
IL-17A [25-30]	Green		Green		Green		Green		Green		Green
TNF/IL17A [10]	Green		Green		Green		Green		Grey		Grey
CD80/86 [8]	Yellow		Orange		Orange		Yellow		Yellow		Green
IL-6 [9]	Green		Yellow		Orange		Yellow		Yellow		Grey
IL-23-p19 [6, 7, 31]	GKM	RKM	GKM	RKM	GKM	RKM	GKM	RKM	GKM	RKM	Grey
JAK [11-13]	Green		Green		Green		Yellow		Yellow		Yellow
PDE-4 [33-36]	Yellow		Green		Green		Green		Green		Grey

Green	Statistically superior compared to placebo	Orange	No difference compared to placebo
Light Green	Statistically superior compared to placebo; pre-specified post-hoc analysis	Grey	Not evaluated / reported
Yellow	Not statistically different compared to placebo; numerically better results		

Figure 2 Efficacy results of randomised controlled trials stratified by mode of action and disease domain. Data from previous systematic literature research are also accounted for in this figure. *Different instruments used in studies. ACR, American College of Rheumatology Response; CD, cluster of differentiation; GKM, guselkumab; HAQ, Health Assessment Questionnaire Disability Index; IL, interleukin; JAK, Janus kinases; PASI, Psoriasis Area Severity Index; PDE4, phosphodiesterase-4 inhibitor; PsA-mSvdHS, Psoriatic Arthritis Modified Sharp van der Heijde Score; RKM, risankizumab; TNF, tumour necrosis factor.

6 Deodhar a, Gottlieb aB, Boehncke W- H, et al. efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double- blind, placebo- controlled, phase 2 study. Lancet 2018;391:2213–24.

7 Mease P, Kellner H, Morita a, et al. efficacy and safety results from a phase 2 trial of risankizumab, a selective il- 23p19 inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis. Arthritis rheumatol 2017;69.

11 Gladman D, Rigby W, azevedo VF, et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TnF inhibitors. N Engl J Med 2017;377:1525–36.

12 Mease P, Hall s, FitzGerald O, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. N Engl J Med 2017;377:1537–50.

13 Mease P, Coates IC, Helliwell Ps, et al. efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis (eQUaTOR): results from a randomised, placebo- controlled, phase 2 trial. Lancet 2018;392:2367–77.

31 Mease PJ, Kellner H, Morita a, et al. efficacy and safety of risankizumab, a selective il- 23p19 inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis over 24 weeks: results from a phase 2 trial. Annals of the rheumatic diseases Conference: annual european congress of rheumatology, EULAR 2018 Netherlands 2018;77:200–1.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Many drugs in PsA are available and have demonstrated efficacy against placebo. Efficacy varies across PsA manifestations. Safety must also be taken into account.

Kommentare zum Review

This review informed the development of the European League Against Rheumatism 2019 updated PsA management recommendations.

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.

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

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- patients with psoriatic arthritis (PsA)

Intervention/Komparator:

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

Endpunkte:

Efficacy end points:

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

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

- at least one TEAE;
- at least one SAE;
- at least one adverse event leading to discontinuation (DAE) and

- all- cause discontinuation (ie, withdrawal for any reason, including withdrawals from treatment due to lack of efficacy or DAE)

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

- bDMARD- naïve patients with PsA in terms of American College of Rheumatology (ACR) criteria, Psoriatic arthritis response criteria (PsARC) and Psoriasis area and severity index (PASI)

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

- ACR responses
 - The ACR network for the bDMARD- naïve population included 22 studies and 16 treatment regimens.
 - The ACR network diagram is shown in figure 2A, with lines weighted according to the number of studies included in the respective comparison. With the exception of the two abatacept regimens, all treatments had a statistically greater chance of achieving any ACR score (ACR20, ACR50, ACR70) than placebo (figure 2B). Infliximab was the most effective agent, followed by golimumab and etanercept; these agents were statistically superior to most other treatments, although golimumab and etanercept were not superior to ixekizumab 80 mg every 2 weeks (Q2W).

- Ixekizumab 80 mg Q2W was statistically superior to abatacept subcutaneous (SC), apremilast and both ustekinumab schedules. Ixekizumab 80 mg Q4W was statistically superior to abatacept SC, apremilast and
- ustekinumab 90 mg Q12W. Both schedules of ixekizumab did not significantly differentiate from abatacept intravenous, adalimumab, certolizumab pegol, secukinumab and tofacitinib.

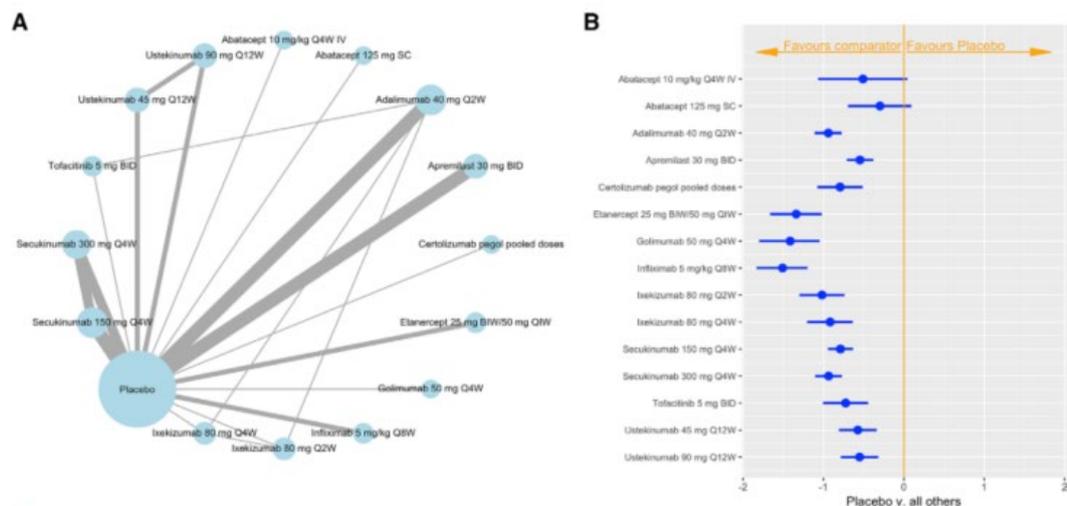


Figure 2 Network diagram (A) and forest plot of treatment differences on the standard normal scale (B) for ACR response at weeks 12–16 among bDMARD-naïve patients with active PsA (placebo as the reference). In the network diagram, line thickness is weighted according to the number of studies included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

- PsARC response
 - The PsARC network for the bDMARD- naïve population included 13 studies and 12 treatment regimens, the most frequently studied agent being adalimumab (figure 3A). All treatments had a statistically greater chance of achieving a PsARC response than placebo (figure 3B).
 - The best performing treatments were golimumab, infliximab and etanercept, which were statistically superior to most other agents, including both regimens of ixekizumab. Ixekizumab 80 mg Q2W was statistically superior to tofacitinib. There were no other statistically significant differences between ixekizumab and adalimumab, apremilast, certolizumab pegol and secukinumab.
 - An additional forest plot with ixekizumab 80 mg Q4W as the active reference is provided in online supplementary figure 2.
- PASI response
 - The PASI network for the bDMARD- naïve population included 17 studies and 14 treatment regimens, the most frequently studied agents being adalimumab, apremilast and secukinumab (figure 4A).

- With the exception of abatacept and etanercept, all treatments had a statistically greater chance of achieving any PASI score (PASI50, PASI75, PASI90 and PASI100) than placebo (figure 4B).
- The greatest benefit was observed for infliximab, but it was not superior to ixekizumab 80 mg Q2W and Q4W, respectively, which was the next best performing therapy.
- The probability of ixekizumab 80 mg Q2W achieving PASI50, PASI75, PASI90 and PASI100 was 88.6%, 73.3%, 54.7% and 38.0%, respectively. Corresponding probabilities for ixekizumab 80 mg Q4W were 87.2%, 70.9%, 52.0% and 35.4%.
- Both schedules of ixekizumab were statistically superior to abatacept, adalimumab, apremilast, certolizumab pegol, etanercept, secukinumab 150 mg, tofacitinib and ustekinumab.
- Adverse events and discontinuation
 - Safety parameters evaluated in the overall population of bDMARD- naïve and bDMARD- experienced patients included TEAEs, SAEs, DAEs and discontinuation for any reason. The TEAE network included five studies and six treatments (both regimens of ixekizumab, adalimumab, certolizumab pegol, infliximab and placebo).
 - No treatment had a statistically higher or lower chance of a TEAE than placebo, and there were no statistically significant differences between any of the active therapies included in this assessment.
 - The SAE network was much larger, including 22 studies and 16 treatments, although the number of SAEs in each study was low, resulting in a high level of uncertainty regarding the estimated treatment effects.
 - No treatment had a statistically higher or lower chance of an SAE than placebo. Ixekizumab 80 mg Q2W had a statistically higher chance of an SAE than golimumab, but there were no other statistical differences between ixekizumab and other therapies.
- sensitivity analysis
 - A sensitivity analysis was conducted for the ACR and PASI networks using efficacy data at week 24 for the overall population of bDMARD- naïve and bDMARD experienced patients.
 - For both of these networks, results of the sensitivity analysis were generally similar to those of the base- case analyses.
 - The ACR responses included 17 studies and 16 treatments.
 - All treatments had a statistically higher chance of achieving any ACR responses than placebo, and the magnitude of benefit was the greatest for infliximab, followed by golimumab. Both regimens of ixekizumab were statistically superior to once- weekly abatacept 125 mg SC and ustekinumab 45 mg Q12W.

- In addition, ixekizumab 80 mg Q4W was statistically better than ustekinumab 90 mg Q12W.
- There were no statistically significant differences between ixekizumab and other treatments.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, results of this NMA confirm the efficacy and acceptable safety profile of bDMARDs, including ixekizumab, in patients with active PsA. The TNF- α inhibitors infliximab, golimumab and etanercept were the most effective agents for ACR and PsARC responses (ie, joint symptoms), although there were relatively few statistically significant differences between other treatments in these networks. With respect to PASI response (ie, skin symptoms), infliximab and ixekizumab were the best performing therapies. Although the base- case analyses comparing efficacy across three networks (ACR, PsARC and PASI) focused on bDMARD- naïve patients at 12–16 weeks, results of a sensitivity analysis in the overall mixed population of bDMARD- naïve and bDMARDexperienced patients at week 24 were generally similar and support the robustness of the base- case results. Ixekizumab generally performed well in all three networks, particularly for PASI response, for which only infliximab provided a numerically greater magnitude of benefit in the bDMARD- naïve population. The results of this NMA are consistent with the recently completed H2H study comparing ixekizumab with adalimumab.

Kommentare zum Review

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

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Qui et al., 2020 [15]

Champs B et al., 2019 [2].

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.

Song GG et al., 2019 [21].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- active PsA patients

Intervention/Komparator:

- tofacitinib or apremilast with placebo

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

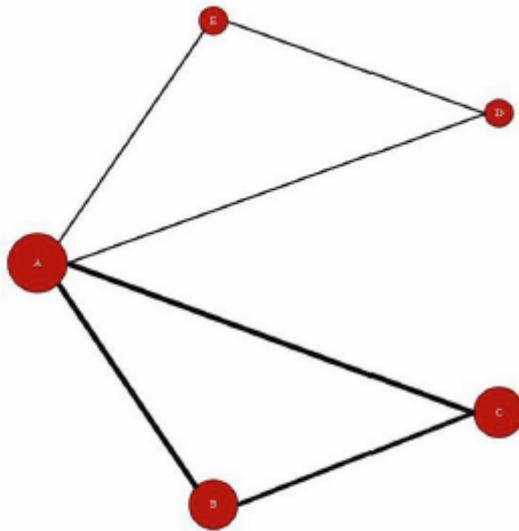


Fig. 1 Evidence network diagram of network meta-analysis comparisons. The width of each edge is proportional to the number of randomized controlled trials comparing each pair of treatments, and the size of each treatment node is proportional to the number of randomized participants (sample size), (A)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

Charakteristika der Population:

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

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

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

^a24 wk for safety

Qualität der Studien:

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

Studienergebnisse:

- Bayesian network meta-analysis
 - All the interventions achieved a significant American College of Rheumatology 20 response compared with placebo.

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

Table 3 Rank probability of the efficacy of tofacitinib and apremilast

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

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

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Dressler C et al., 2019 [5]

Efficacy and safety of systemic treatments in psoriatic arthritis. A systematic review, meta-analysis and GRADE evaluation.

Fragestellung

The aim of this systematic review was to provide a concise overview of currently available efficacy and safety data of systemic treatments for patients with psoriatic arthritis, conduct a meta-analysis and evaluate the certainty of the evidence.

Methodik

Population:

- diagnosis of PsA, Pso w/ PsA (at least 80% of the included patient population with PsA where no subgroup analysis was conducted)
- adults

Intervention:

- csDMARDs: methotrexate (MTX), sulfasalazine (SSZ), ciclosporin (CSA) or leflunomide (LEF)
- biological (b) DMARDs: adalimumab (ADA), etanercept (ETA), golimumab (GOL), infliximab (INF), ustekinumab (UST), secukinumab (SEC), guselkumab (GUS), ixekizumab (IXE), certolizumab pegol (CZP), including biosimilars for ADA, ETA, GOL and INF
- targeted synthetic (ts) DMARDs: apremilast (APR) or tofacitinib (TOF)

Komparator:

- Comparisons with another included drug and/or placebo

Endpunkte:

- Efficacy outcomes: ACR 20, ACR 50, Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI), SF-36
- Safety outcomes: proportion of patients with at least one adverse event (AE) and with at least one serious adverse event (SAE)

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE Ovid, Embase Ovid, Cochrane Central Register of Controlled Trials [CENTRAL] Wiley
- the literature was searched in March 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias assessment tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- We included 20 trials
- ADA, APR, CZP, ETA, GOL, INF, IXE, LEF, MTX, SEC, SSZ and UST

Charakteristika der Population:

- The inclusion and baseline characteristics of the trials were comparable, although in the trials evaluating more recently developed treatments, patients had higher mean tender joint/swollen joint counts and they were older.
- Table 1 Overview of the included RCTs (bitte online einsehen)

Qualität der Studien:

- Siehe Table 2 (Ergebnisse)

Studienergebnisse:

- The results of the placebo trials evaluating SSZ, LEF, and low dose MTX suggest no difference between the active substance and the placebo even though the magnitude of the effect is in favour of the active substance. Infliximab in combination with MTX appears to be more effective than MTX alone (low quality evidence). No difference was found between IXE and ADA (very low quality evidence). For all other comparisons, the active treatment was always more effective than placebo (high to moderate quality evidence).

Table 2: Quality of evidence for ACR20 (16-24 weeks) and proportion of patients with at least one adverse event (alphabetical order)

Outcome:	Patients achieving ARC20			Patients with at least one adverse event		
	RR	95% CI	Quality of the Evidence (GRADE)	RR	95% CI	Quality of the Evidence (GRADE)
Placebo comparisons:						
SEC 150mg vs. PBO	3.01	2.29 to 3.97	HIGH	1.07	0.94 to 1.22	HIGH
UST 45mg vs PBO	1.95	1.52 to 2.50	HIGH	n.d.		
UST 90mg vs PBO	2.17	1.71 to 2.76	HIGH	n.d.		
APR 30mg BID vs. PBO	1.98	1.48 to 2.66	MODERATE	1.28	1.13 to 1.44	LOW
ETA 25mg BIW vs. PBO	2.58	1.57 to 4.25	MODERATE	n.d.		
CZP 400mg vs. PBO	2.36	1.68 to 3.31	MODERATE	1.05	0.90 to 1.23	MODERATE
CZP 200mg vs. PBO	2.71	1.95 to 3.76	MODERATE	1.01	0.86 to 1.19	MODERATE
GOL 50mg vs PBO	4.20	2.51 to 7.03	MODERATE	1.14	0.95 to 1.38	LOW
GOL 100mg vs. PBO	4.92	2.96 to 8.17	MODERATE	1.10	0.90 to 1.33	LOW
INF 5mg/kg vs. PBO	4.38	2.24 to 8.56	MODERATE	1.13	0.87 to 1.47	LOW
IXE 80mg Q2W vs. PBO	2.21	1.71 to 2.86	MODERATE	1.39	1.09 to 1.78	LOW
IXE 80mg Q4W vs. PBO	2.25	1.59 to 3.18	MODERATE	1.41	1.10 to 1.79	LOW
SEC 300mg vs. PBO	3.53	2.14 to 5.81	MODERATE	0.96	0.76 to 1.23	MODERATE
ADA 40mg EOW vs. PBO	3.79	2.56 to 5.63	LOW	n.d.		
APR 20mg BID vs PBO	1.89	1.47 to 2.44	LOW	1.29	1.15 to 1.45	MODERATE
LEF 100mg vs. PBO	1.70	0.99 to 2.92	LOW	1.12	0.97 to 1.29	LOW
MTX 7.5mg vs. PBO	1.81	0.97 to 3.40	LOW	n.d.		
SSZ 0.2mg QD vs. PBO	1.29	0.90 to 1.86	VERY LOW	1.29	0.90 to 1.86	VERY LOW

Head-to-head comparisons:						
INF 5mg/kg + MTX vs. MTX 15mg/kg	1.40	1.07 to 1.84	VERY LOW	1.65	1.08 to 2.52	VERY LOW
IXE 80mg Q2W vs. ADA 40mg Q2W	1.08	0.86 to 1.36	VERY LOW	1.02	0.83 to 1.25	MODERATE
LEF 100mg vs. MTX 10mg	1.01	0.84 to 1.21	LOW	nod		

CI – confidence interval

n.d. – no data

RR – risk ratio

- Red – difference between treatments

- For the outcome ACR50, the results were very similar. Again, SEC 150mg and both UST dosages were more effective than placebo and the quality of the evidence was rated as high. While more comparisons received a lower quality of the evidence evaluation, most were still rated as moderate or low and each active treatment was more effective than placebo (see online appendix). There was also a difference between INF and MTX versus MTX alone ((RR 1.98 (95 % CI 1.31 to 3.00) low quality evidence) but no difference was seen between IXE and ADA (RR 1.21 (95 % CI 0.88 to 1.66) low quality evidence) or LEF versus MTX (RR 0.96 (95 % CI 0.66 to 1.38) very low quality evidence).
- For the majority of placebo-comparisons, there was no difference when considering the outcome 'patients with at least one adverse event' (see Table 2). There was, however a difference when looking at APR vs. placebo or IXE vs. placebo (all dosages) favouring the placebo group (low quality evidence). There was also a difference between INF + MTX versus MTX alone (very low quality evidence) but no difference was seen between IXE and ADA (moderate quality evidence).[...]
- The outcome HAQ-DI could be assessed for thirteen pair-wise comparisons using GRADE. All active drugs performed better than placebo and the quality of the evidence was mostly rated as low (see online appendix).#
- Similar results were seen for the SF-36 physical capacity (PC) and mental capacity (MC) subscales.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The majority of biologics were effective for most outcomes but the certainty varied. Nevertheless, direct comparison between treatment arms from different trials should be avoided. The development and use of core outcome sets²² may help with direct comparisons in future – still, network meta-analyses or head-to-head trials need to be conducted. Consequently, current treatment algorithms can only be based on very few head-to-head trials and will always have to take real world data and expert experience as well as economic considerations into account.

Kommentare zum Review

- Der SR war Grundlage zu den Empfehlungen bei PsA der EuroGuiDerm Guideline [6]

Kawalec P et al., 2018 [12].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- adults with moderate and severe PsA

Intervention:

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

Komparator:

- another biologic agent or placebo

Endpunkte:

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

Recherche/Suchzeitraum:

- from inception to 07/2017

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs

Qualität der Studien:

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

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

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

Studienergebnisse:

Relative treatment effects

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

- Compared with placebo, all treatments induced a higher rate of ACR20 and ACR50 responses in the overall population.
- All treatments except abatacept significantly increased the rate of PASI75 response compared with placebo.
- Only apremilast reduced the rate of any AEs and SAEs in comparison with placebo. Ustekinumab was the only treatment which significantly increased the rate of withdrawal due to AEs compared with control.
- Abatacept and apremilast were no better than placebo in inducing ACR20 response among patients from the anti-TNF- α -failure.

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Song et al., 2018 [22]

Wu D et al., 2018 [26].

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.

Reygaerts T et al., 2018 [16].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

- Adults with PsA

Intervention/Komparator:

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

Endpunkte:

- Fatigue, pain

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

Table 1
Studies and baseline characteristics.

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

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

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

Qualität der Studien:

- Jadad score for all studies: 4.7 ± 0.7.

Studienergebnisse:

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

Anmerkung/Fazit der Autoren

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

3.3 Leitlinien

European Dermatology Forum (EDF), European Centre for Guidelines Development, 2021 [6] und Methods & evidence report [4]

Euroguiderm guideline for the systemic treatment of psoriasis vulgaris

Zielsetzung/Fragestellung

The overall aim of this guideline is to provide guidance for optimal treatment selection and management in the treatment of adults with moderate to severe plaque type psoriasis. Optimal treatment selection and management are meant to reduce morbidity caused by psoriasis and to improve the health related quality of life of affected individuals.

The objectives of the guideline are to:

- Include new treatments and the evidence that has become available
- Update the recommendations regarding biologic systemic treatment options
- Develop a treatment algorithm including biologic and nonbiologic systemic treatment options
- Provide clear recommendations on how to best monitor and manage patients considering the available treatment options
- Develop several short guidance documents with visual tools for ease of implementation
- Provide guidance on the treatment of special populations and difficult clinical situations (mostly expert consensus)

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium-trifft zu; 23 dermatology experts from 14 countries, two patient representatives nominated by IFPA and the EuroGuiDerm methodologists
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt-trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz-über Updates existierender SRs;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt-trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt-trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert. update of the European Psoriasis Guideline 2015 & 2017-Letztes Update Juni 2021

Recherche/Suchzeitraum:

- Kein Recherchezeitraum angegeben
- The general recommendations developed in this guideline are based on the Cochrane Review published in January 2020 (updated search to January 2019). As this review is a living systematic review updated yearly, new evidence and new results may become available in this rapidly evolving field

LoE

- We utilized the GRADE approach to assess the quality of evidence.

GoR

Wording of recommendations ²⁹⁻³²

Strength	Wording	Symbols	Implications
Strong recommendation for the use of an intervention	'We recommend . . .'	↑↑	We believe that all or almost all informed people would make that choice. Clinicians will have to spend less time on the process of decision-making, and may devote that time to overcome barriers to implementation and adherence. In most clinical situations, the recommendation may be adopted as a policy.
Weak recommendation for the use of an intervention	'We suggest . . .'	↑	We believe that most informed people would make that choice, but a substantial number would not. Clinicians and health care providers will need to devote more time on the process of shared decision-making. Policy makers will have to involve many stakeholders and policy making requires substantial debate.
No recommendation with respect to an intervention	'We cannot make a recommendation with respect to . . .'	0	At the moment, a recommendation in favour or against an intervention cannot be made due to certain reasons (e.g. no reliable evidence data available, conflicting outcomes, etc.)
Weak recommendation	'We suggest against . . .'	↓	We believe that most informed people would make a choice against that intervention, but a substantial number would not.
against the use of an intervention			
Strong recommendation against the use of an intervention	'We recommend against . . .'	↓↓	We believe that all or almost all informed people would make a choice against that intervention. This recommendation can be adopted as a policy in most clinical situations.

Sonstige methodische Hinweise

TABLE 8: STRENGTH OF CONSENSUS

100 % consensus	100% agreement	
Strong consensus	Agreement of >95% participants	
Consensus	Agreement of >75-95% participants	
Agreement of the majority	Agreement of >50-75% participants	

- Die Empfehlungen der deutschen S3 Leitlinie Therapie der Psoriasis vulgaris (nicht in der Synopse enthalten) zur Behandlung der PsA beruhen auf dieser Leitlinie

Empfehlungen

3. Guidance for specific clinical and comorbid situations

3.1. Psoriatic arthritis: How should psoriasis patients with concomitant psoriatic arthritis be managed?

This chapter is based on the previous chapter ^{17,18}. An existing systematic review and meta-analysis was updated, details of which can be found in the Methods & Evidence report [5]. Results/Answer ¹⁰⁹⁻¹¹²:

<p>We recommend interdisciplinary cooperation with a rheumatologist for the confirmation of the diagnosis of psoriatic arthritis and the selection of a suitable treatment whenever needed.</p>	↑↑	<p>STRONG CONSENSUS¹</p> <p>100% Agreement</p> <p>EXPERT CONSENSUS</p>
--	----	---

¹ due to personal-financial conflict of interest 4 abstentions

Treatments are usually categorized as NSAIDs (e. g. diclofenac), conventional synthetic disease modifying anti rheumatic drugs (csDMARDs) e. g. MTX, targeted synthetic (ts)DMARDs (e.g. apremilast) and biological (b)DMARDs (e. g. TNF-antagonists).

Head to head trials allowing direct comparison between the different groups or between the individual drugs are extremely rare. Indirect comparisons, e.g. network meta-analyses, are limited by the low number of trials for psoriatic arthritis. See Table 41 for an overview of RCT data on psoriatic arthritis.

Table 41: Summary of the results for drugs approved for psoriasis of the skin and psoriatic arthritis (Dressler et al ¹¹³ updated, see methods report)

	Patients achieving ACR20			Patients with at least one adverse event		
	RR	95% CI	Quality of the Evidence (GRADE)	RR	95% CI	Quality of the Evidence (GRADE)
Head-to-head comparisons						
ETA 50mg + MTX vs. MTX 20mg QW	1.28	1.11 to 1.48	LOW	1.01	0.92 to 1.11	MODERATE
INF 5mg/kg W 0, 2, 6, 14 + MTX vs. MTX 15mg QW	1.40	1.07 to 1.84	VERY LOW	1.65	1.08 to 2.52	VERY LOW
IXE 80mg Q2W vs. ADA 40mg Q2W	1.08	0.86 to 1.36	LOW	1.02	0.83 to 1.25	MODERATE
IXE 80mg Q4W vs. ADA 40mg Q2W	0.96	0.86 to 1.06	LOW	1.14	1.01 to 1.28	VERY LOW
Placebo comparisons						
ADA 40mg EOW vs. PBO	3.35	2.24 to 4.99	MODERATE	0.67	0.50 to 0.89	VERY LOW
APR 30mg BID vs. PBO	1.94	1.59 to 2.38	MODERATE	1.24	1.12 to 1.36	LOW
APR 20mg BID vs PBO	1.86	1.49 to 2.31	MODERATE	1.27	1.15 to 1.41	LOW

CZP 400mg Q4W vs. PBO	2.36	1.68 to 3.31	MODERATE	1.05	0.90 to 1.23	MODERATE
CZP 200mg Q2W vs. PBO	2.71	1.95 to 3.76	MODERATE	1.01	0.86 to 1.19	MODERATE
ETA 25mg BIW vs. PBO	4.05	2.56 to 6.40	LOW	n.d.		
INF 5mg/kg W 0, 2, 6, 14 vs. PBO	4.38	2.24 to 8.56	MODERATE	1.13	0.87 to 1.47	LOW
IXE 80mg Q2W vs. PBO	2.21	1.71 to 2.86	MODERATE	1.39	1.09 to 1.78	LOW
IXE 80mg Q4W vs. PBO	2.25	1.59 to 3.18	MODERATE	1.41	1.10 to 1.79	LOW
MTX 7.5mg QW vs. PBO	1.82	0.97 to 3.40	LOW	n.d.		
SEC 150mg Q4W vs. PBO	2.44	2.10 to 2.84	HIGH	1.03	0.95 to 1.12	HIGH
SEC 150mg Q4W + LD vs. PBO	2.06	1.70 to 2.49	HIGH	1.01	0.89 to 1.15	MODERATE
SEC 300mg Q4W + LD vs. PBO	2.28	1.87 to 2.80	MODERATE	1.02	0.89 to 1.16	MODERATE
UST 45mg W 0, 4 and Q12W vs PBO	1.95	1.52 to 2.50	HIGH	n.d.		
UST 90mg W 0, 4 and Q12W* vs PBO	2.26	1.80 to 2.82	MODERATE	0.96	0.75 to 1.24	VERY LOW

*One study (Gottlieb et al. 2009) reported induction dose of QW (weeks 0-3). Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology response criteria; RR = risk ratio; 95% CI = 95% confidence interval; ETA = Etanercept; MTX = Methotrexate; mg = milligrams; QW= once a week; INF = Infliximab; kg = kilograms IXE = Ixekizumab; ADA = Adalimumab; Q2W = once every 2 weeks; EOW = every other week; PBO = placebo; APR = Apremilast; BID = twice a day; CZP = Certolizumab Pegol; Q4W = once every 4 weeks; BIW = twice a week; W = week; Sec = Secukinumab; LD = loading dose; UST = Ustekinumab; Q12W = every 12 weeks.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

The role of NSAIDs is usually in the relief of symptoms of psoriatic arthritis for patients with mild and non-erosive articular as well as para-articular involvement. Treatment of NSAIDs should be limited to the lowest required dosage for the shortest period as needed ¹¹⁴.

Conventional synthetic DMARDs (e.g. MTX)

<p>We recommend starting a conventional synthetic DMARD (MTX) early to prevent progression of disease and erosive destruction of joints for patients with moderate to severe psoriasis and peripheral active joint involvement (PsA) despite the usage of NSAIDs, or glucocorticoid site injections if applicable and/or potential poor prognosis due to polyarthritis, increased inflammatory markers and erosive changes, and extra-articular musculoskeletal manifestations.</p>		<p>STRONG CONSENSUS</p> <p>100% Agreement</p> <p>EVIDENCE AND EXPERT CONSENSUS</p> <p>TABLE 41</p>
--	---	--

MTX is recommended, taking the label, the efficacy on skin and peripheral joints, the safety profile and the available long-term experience in the treatment of rheumatic joint disorders into to account¹¹⁴.

<p>We do not recommend synthetic monotherapy DMARDs (MTX) for the treatment of axial involvement or enthesitis, as they appear to be not effective in these patients.</p>		<p>STRONG CONSENSUS</p> <p>100% Agreement</p> <p>EXPERT CONSENSUS</p>
--	---	---

Biological DMARDs



For inadequately responding patients after at least one synthetic DMARD, we recommend the use of biological DMARDs as monotherapy or in combination with synthetic DMARDs.	↑↑	STRONG CONSENSUS 100% Agreement EVIDENCE AND EXPERT CONSENSUS TABLE 41
For the selection of a bDMARD for patients with moderate to severe psoriasis of the skin and active joint involvement (PsA), we recommend taking aspects of efficacy with regard to skin and the joints, comorbidity, practicability and safety into account.	↑↑	STRONG CONSENSUS 100% Agreement EXPERT CONSENSUS

¹ due to personal-financial conflict of interest 4 abstentions

Previously, guidelines have given a preference to TNF alpha antagonists over other bDMARDs. In the guideline group's view, a preference for inhibitors of TNF treatments for PsA is no longer mandatory, since ustekinumab and the IL-17A antibody treatments might be equally effective; however more data are needed for its real-life long term efficacy, safety and co-medication. The treatment with a biological DMARD can be performed in monotherapy or in combination with a conventional synthetic DMARD.

Other treatment options

As apremilast is less efficacious than bDMARDs, it is suggested for patients with psoriatic arthritis and an inadequate response to at least one csDMARD, in whom biological treatments are not appropriate. Local injection of glucocorticoids can be recommended in patients with active mono- or oligoarthritis, dactylitis and in enthesal areas (enthesitis). Systemic usage of glucocorticoids should not be standard for treatment of psoriatic arthritis, but if needed, e. g. during flares, "systemic steroids at the lowest effective dose may be used with caution"¹¹⁵. Tapering of glucocorticoids should be done slowly and step-wise when feasible.

Referenzen aus Leitlinien

17. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV 2015; 29: 2277-94.Referenzen
18. Nast A, Spuls PI, van der Kraaij G et al. European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update Apremilast and Secukinumab - EDF in cooperation with EADV and IPC. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV 2017; 31: 1951-63.
109. Elmamoun M, Chandran V. Role of Methotrexate in the Management of Psoriatic Arthritis. Drugs 2018; 78: 611-9.
110. McInnes IB, Nash P, Ritchlin C et al. Secukinumab for psoriatic arthritis: comparative effectiveness versus licensed biologics/apremilast: a network meta-analysis. Journal of comparative effectiveness research 2018; 7: 1107-23.
111. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naive patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. Annals of the rheumatic diseases 2020; 79: 123-31.
112. Nash P, McInnes IB, Mease PJ et al. Secukinumab Versus Adalimumab for Psoriatic Arthritis: Comparative Effectiveness up to 48 Weeks Using a Matching-Adjusted Indirect Comparison. Rheumatology and therapy 2018; 5: 99-122.
113. Dressler C, Eisert L, Pham PA, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments in psoriatic arthritis: a systematic review, meta-analysis and GRADE evaluation. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV 2019; 33: 1249-60.
114. Murashima A, Watanabe N, Ozawa N, Saito H, Yamaguchi K. Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. Annals of the rheumatic diseases 2009; 68: 1793-4.
115. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. Annals of the rheumatic diseases 2012; 71: 4-12.

Smith CH et al., 2020 [20].

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

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; The guideline and supplementary information was made available to the BAD membership, British Society for Paediatric Dermatology, British Dermatological Nursing Group, Primary Care Dermatological Society, British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology, British Society of Rheumatology, Royal College of Obstetrics and Gynaecology, Psoriasis and Psoriatic Arthritis Alliance, Psoriasis Association and relevant pharmaceutical companies (see Appendix M in File S2 for the full list of stakeholders), comments from whom were actively considered by the GDG. The finalized version was peer reviewed by the Clinical Standards Unit of the BAD, made up of the Therapy & Guidelines subcommittee, prior to submission for publication.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE/GoR:

Table I.3 Overall quality of outcome evidence in GRADE

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

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

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

↑

Empfehlungen

Using biologic therapy

- R1 (↑↑) Initiation and supervision of biologic therapy for people with psoriasis should be undertaken by specialist physicians experienced in the diagnosis and treatment of psoriasis. Routine monitoring may be delegated to other healthcare professionals, for

example clinical nurse specialists. Manage psoriatic arthritis and/or multimorbidity in consultation with the relevant healthcare professionals.

- R2 (↑↑) Agree and formalize arrangements for drug administration, monitoring and follow-up between health carers and the person receiving treatment.
- R3 (↑↑) Offer people with psoriasis who are starting biologic therapy the opportunity to participate in long-term safety registries Empfehlung 1 (Empfehlungsgrad)

Criteria for biologic therapy

- R4 (↑↑) Offer biologic therapy to people with psoriasis requiring systemic therapy if methotrexate and ciclosporin have failed, are not tolerated or are contraindicated (see NICE guidelines CG153)⁷ and the psoriasis has a large impact on physical, psychological or social functioning (for example, Dermatology Life Quality Index (DLQI) or Children's DLQI > 10 or clinically relevant depressive or anxiety symptoms) and one or more of the following disease severity criteria apply:
 - the psoriasis is extensive [defined as body surface area (BSA) > 10% or Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 10]
 - the psoriasis is severe at localized sites and associated with significant functional impairment and/or high levels of distress (for example nail disease or involvement of high-impact and difficult-to-treat sites such as the face, scalp, palms, soles, flexures and genitals).
- R5 (↑) Consider biologic therapy earlier in the treatment pathway (e.g. if methotrexate has failed, is not tolerated or is contraindicated) in people with psoriasis who fulfil the disease severity criteria and who also have active psoriatic arthritis (see the NICE musculoskeletal conditions overview)⁸ or who have psoriasis that is persistent, i.e. that relapses rapidly (defined as > 50% baseline disease severity within 3 months of completion of any treatment) off a therapy that cannot be continued in the long term

Prescribing biologic therapy

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

Reviewing biologic therapy

- R9 (↑↑) Assess initial response to biologic therapy in people with psoriasis at time points appropriate for the drug in question, and then on a regular basis during therapy (e.g. every 6 months); see File S1: Table S1 – Summary of licensed indications and posology for biologic therapy.
- R10 (↑↑) Review response to biologic therapy by taking into account
 - psoriasis disease severity compared with baseline (e.g. PASI baseline to end point score)⁹
 - the agreed treatment goal
 - control of psoriatic arthritis disease activity and/or inflammatory bowel disease (in consultation with a rheumatologist and/or gastroenterologist)
 - the impact of psoriasis on the person’s physical, psychological and social functioning
 - the benefits vs. the risks of continued treatment
 - the views of the person undergoing treatment (and their family or carers, where appropriate)
 - adherence to the treatment.
- R11 (↑↑) Assess whether the minimal response criteria have been met, as defined by
 - ≥ 50% reduction in baseline disease severity (e.g. PASI 50 response, or percentage BSA where PASI is not applicable) and
 - clinically relevant improvement in physical, psychological or social functioning (e.g. ≥ 4point improvement in DLQI or resolution of low mood)
- R12 (↑) Consider changing to an alternative therapy, including another biologic therapy, if any of the following applies:
 - the psoriasis does not achieve the minimum response criteria (primary failure – see R11)
- the psoriasis initially responds but subsequently loses this response (secondary failure)

Choice of biologic therapy: general considerations

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

Psoriasis factors

- the goal of therapy [for example Physician's Global Assessment (PGA) of clear or nearly clear]
- disease phenotype and pattern of activity ² disease severity and impact
- the presence of psoriatic arthritis (in consultation with an adult or paediatric rheumatologist)
- the outcomes of previous treatments for psoriasis.

Other individual factors

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

Choice of biologic therapy in adults

- R15 (↑↑) Offer any of the currently licensed biologic therapies as first-line therapy (and with reference to R18 and R19) to adults with psoriasis who fulfil the criteria for biologic therapy (see R4 and R5), using the decision aid (see File S1: Table S2) to inform treatment choice.
- R16 (↑↑) Offer any of the currently licensed biologic therapies (and with reference to R18 and R19) when psoriasis has not responded to a first biologic therapy. Use the decision aid (see File S1: Table S2) and take into account all factors detailed in R14 to select the most appropriate agent.
- R17 (↑↑) Offer a TNF antagonist (and with reference to R18 and R19) or an IL-17 antagonist* as a first-line therapy to adults with psoriasis and who also have psoriatic arthritis, using the decision aid (see File S1: Table S2) to inform treatment choice.10-13
*Please note that brodalumab is not licensed for psoriatic arthritis.
- R18 (↑) Consider etanercept for use in people where a TNF antagonist is indicated and other available biologic agents have failed or cannot be used, or where a short half-life is important.
- R19 (↑↑) Reserve infliximab for use in people with very severe disease, or where other available biologic agents have failed or cannot be used, or where weight-based dosing is a priority.

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

- R21 (↑↑) When a person's psoriasis responds inadequately to a second or subsequent biologic agent, review treatment goals, seek advice from a dermatologist with expertise in biologic therapy and consider any of the following strategies:

- reiterate advice about modifiable factors contributing to poor response such as obesity and poor adherence (intentional or non-intentional)
- consider whether drug exposure is adequate (see R20)
- optimize adjunctive therapy (e.g. switch from oral to subcutaneous methotrexate)
- switch to an alternative biologic agent
- alternative or supplementary nonbiologic therapy approaches (e.g. inpatient topical therapy, phototherapy, or systemic therapies).

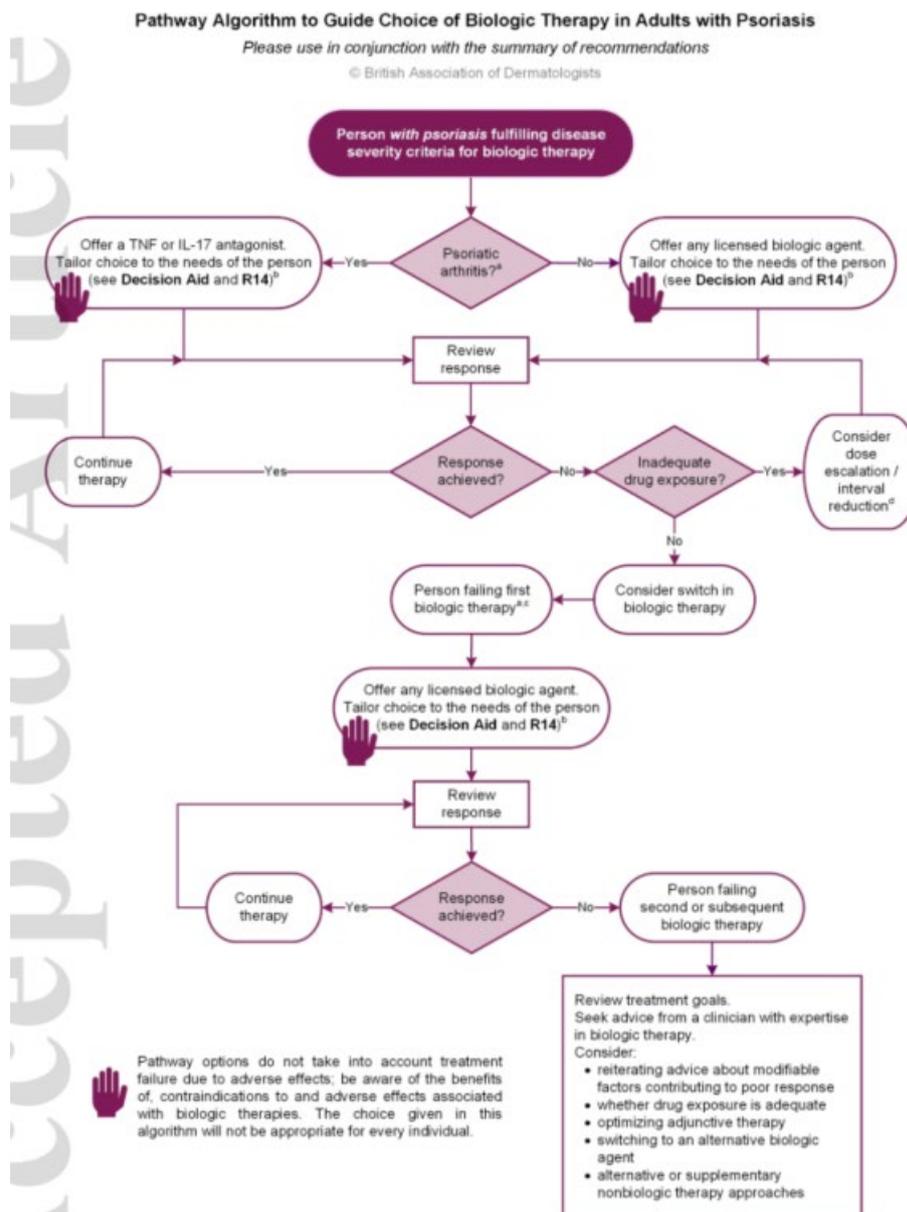


Figure legends

Backgroundinfos aus Leitlinien: siehe Anhang

Gossec et al., 2019 [9].

European League Against Rheumatism (EULAR)

EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update

Zielsetzung/Fragestellung

To update the European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the pharmacological treatment of psoriatic arthritis (PsA) from 2015.

The objective of this taskforce, therefore, was to update the EULAR recommendations for the management of PsA with non- topical, pharmacological therapies.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; The taskforce consisted of 28 persons from 15 European countries with 15 different healthcare systems: 21 rheumatologists, 2 people affected with PsA, 1 health professional, 1 dermatologist and 3 rheumatology fellows/trainees. The taskforce comprised more than 30% new members compared with 2015.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; The SLR was performed between October 2018 and May 2019, Where relevant and based on expert opinion, data made available after the end of the SLR were also integrated.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; Each recommendation was discussed in detail both in smaller (breakout) groups and in plenary sessions until consensus was reached.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Siehe SR (Kerschbaumer et al. 2020)
- Embase, Medline and the Cochrane Library without language restriction. Based on the previous SLR, the search included all studies published between 1 January 2015 and 21 December 2018 (last date searched).

LoE

-

Table 1 Categories of evidence⁹

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

-

GoR

Table 2 Strength of recommendations

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

Sonstige methodische Hinweise

- For changes to existing recommendations against which no new evidence has accrued since the last update, a $\geq 75\%$ vote by the taskforce was mandated in order to prevent new taskforces from reformulating without major reasoning what had previously been developed based on the evidence presented at that point in time. If this majority was not reached, the recommendation was not changed. New recommendations were formulated and then accepted if $\geq 75\%$ of the members agreed; if this agreement was not reached, the recommendation was reworded and subjected to a renewed vote for which a $\geq 67\%$ majority was required. If this was not achieved, the wording underwent a next round of discussion and the new phrasing was approved if $>50\%$ of the taskforce members voted for it.
- After the face- to- face meeting, the taskforce members were provided with the category of evidence and grade of recommendation for each item, based on the Oxford Evidence Based Medicine categorisation, as per the EULAR procedures.^{21 22} Then an anonymised, email- based voting on the level of agreement among the taskforce members was performed on a 0–10 scale (with 10 meaning full agreement) allowing calculation of mean levels of agreement.

Empfehlungen

- New recommendation 5, 7, 12
- Modified recommendation 4, 6, 8, 9, 10, 11 from 2015 version

Recommendation

Table 1 2019 EULAR recommendations for the pharmacological management of psoriatic arthritis, with levels of evidence, grade of recommendations and level of agreement

Overarching principles	Level of agreement, mean (SD)
A Psoriatic arthritis is a heterogeneous and potentially severe disease, which may require multidisciplinary treatment.	9.9 (0.4)
B Treatment of psoriatic arthritis patients should aim at the best care and must be based on a shared decision between the patient and the rheumatologist, considering efficacy, safety and costs.	9.8 (0.5)
C Rheumatologists are the specialists who should primarily care for the musculoskeletal manifestations of patients with psoriatic arthritis; in the presence of clinically significant skin involvement, a rheumatologist and a dermatologist should collaborate in diagnosis and management.	9.8 (0.7)
D The primary goal of treating patients with psoriatic arthritis is to maximise health-related quality of life, through control of symptoms, prevention of structural damage, normalisation of function and social participation; abrogation of inflammation is an important component to achieve these goals.	9.9 (0.4)
E In managing patients with psoriatic arthritis, consideration should be given to each musculoskeletal manifestation and treatment decisions made accordingly.	9.9 (0.3)
F When managing patients with psoriatic arthritis, non-musculoskeletal manifestations (skin, eye and gastrointestinal tract) should be taken into account; comorbidities such as metabolic syndrome, cardiovascular disease or depression should also be considered.	9.8 (0.6)



Recommendations	Level of evidence	Grade of recommendation	Level of agreement, mean (SD)
1 Treatment should be aimed at reaching the target of remission or, alternatively, low disease activity, by regular disease activity assessment and appropriate adjustment of therapy.	1b	A	9.4 (1.0)
2 Non-steroidal anti-inflammatory drugs may be used to relieve musculoskeletal signs and symptoms.	1b	A	9.6 (0.8)
3 Local injections of glucocorticoids should be considered as adjunctive therapy in psoriatic arthritis*; systemic glucocorticoids may be used with caution at the lowest effective dose†.	3b* 4†	C	9.5 (1.1)
4 In patients with polyarthritis, a csDMARD should be initiated* rapidly†, with methotrexate preferred in those with relevant skin involvement*.	1b* 5†	B	9.5 (0.8)
5 In patients with monoarthritis or oligoarthritis, particularly with poor prognostic factors such as structural damage, high erythrocyte sedimentation rate/C reactive protein, dactylitis or nail involvement, a csDMARD should be considered.	4	C	9.3 (1.0)
6 In patients with peripheral arthritis and an inadequate response to at least one csDMARD, therapy with a bDMARD should be commenced; when there is relevant skin involvement, an IL-17 inhibitor or IL-12/23 inhibitor may be preferred.	1b	B	9.4 (1.1)
7 In patients with peripheral arthritis and an inadequate response to at least one csDMARD and at least one bDMARD, or when a bDMARD is not appropriate, a JAK inhibitor may be considered.	1b	B	9.2 (1.3)
8 In patients with mild disease* and an inadequate response to at least one csDMARD†, in whom neither a bDMARD nor a JAK inhibitor is appropriate*, a PDE4 inhibitor may be considered.	5* 1b†	B	8.5 (1.9)
9 In patients with unequivocal enthesitis and insufficient response to NSAIDs or local glucocorticoid injections, therapy with a bDMARD should be considered.	1b	B	9.3 (0.9)
10 In patients with predominantly axial disease which is active and has insufficient response to NSAIDs, therapy with a bDMARD should be considered, which according to current practice is a TNF inhibitor; when there is relevant skin involvement, IL-17 inhibitor may be preferred.	1b	B	9.7 (0.6)
11 In patients who fail to respond adequately to, or are intolerant of a bDMARD, switching to another bDMARD or tsDMARD should be considered*, including one switch within a class†.	1b* 4†	C	9.5 (1.2)
12 In patients in sustained remission, cautious tapering of DMARDs may be considered.	4	C	9.5 (0.9)

The level of agreement was computed on a 0–10 scale.

csDMARDs include methotrexate, sulfasalazine or leflunomide; bDMARDs include here TNF inhibitors (both original and biosimilars) and drugs targeting the IL-17 and IL-12/23 pathways.

bDMARDs, biological disease-modifying antirheumatic drugs; csDMARDs, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; EULAR, European League Against Rheumatism; IL, interleukin; JAK, Janus kinase; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; PDE4, phosphodiesterase-4; TNF, tumour necrosis factor.

Hintergrundinformation zu Empfehlungen 5,6,7,8

Recommendation 5: In patients with monoarthritis or oligoarthritis, particularly with poor prognostic factors such as structural damage, high erythrocyte sedimentation rate/c reactive protein, dactylitis or nail involvement, a csDMARD should be considered. This recommendation emphasises that patients with oligoarticular disease should (similar to polyarticular patients) receive a csDMARD rapidly in the presence of poor prognostic factors (please see the text of the recommendation). Concerning factors associated with poor prognosis (here defined as radiographic severity), the SLR identified nail involvement in addition to those factors presented in 2011 and 2015, and this element was added accordingly to the phrasing of recommendation 5.^{51 52} Dactylitis was previously addressed together with enthesitis (see recommendation 9 in 2015). However, these manifestations have now been separated. The taskforce considered that dactylitis was distinct in terms of physiopathology, diagnosis and prognosis, since it is linked to radiographic changes in PsA, whereas enthesitis is not.⁵³ Furthermore, although there is a lack of good-quality data, recent studies suggest at least some efficacy of MTX in dactylitis.^{41 42} Thus, dactylitis should now be treated similarly to arthritis, and if associated with polyarticular disease it should be treated like polyarthritis. Of note, NSAIDs have not demonstrated efficacy in dactylitis. Given the lack of strong data on oligoarticular PsA, this recommendation was based more on expert opinion than on hard data (level of evidence, 4; grade of recommendation: C).

Recommendation 6: In patients with peripheral arthritis and an inadequate response to at least one csDMARD, therapy with a bDMARD should be commenced; when there is relevant skin involvement, an IL-17 inhibitor or IL-12/23 inhibitor may be preferred.

This recommendation addresses patients with peripheral arthritis, after failure or intolerance to at least one csDMARD. In these patients, the taskforce recommends a bDMARD. In some patients, especially those without bad prognostic factors or those with mild disease activity, it may be indicated to rotate to a second csDMARD before starting a bDMARD, as previously outlined in the 2015 recommendations.¹² The taskforce extensively discussed the legitimacy of a bDMARD as first DMARD strategy; the discussion focused on

efficacy and safety, as well as on costs. The taskforce was of the opinion that many patients respond satisfactorily to MTX, while tolerating the drug well. These patients would be subjected to overtreatment if starting a bDMARD immediately rather than waiting for 3 months to determine if a response to MTX has occurred (see recommendations 9 and 10). A good example is revealed in the SEAM- PsA trial. However, if enthesal or axial inflammatory involvement predominates, earlier use of bDMARDs is proposed, since csDMARDs are ineffective in these conditions (please see recommendations 9 and 10). Whereas the 2015 recommendation stated that it was 'usual practice' to start a TNFi in comparison with other bDMARDs, the current update does not distinguish anymore between TNFi, IL-12/23 inhibitor (IL-12/23i) and IL-17 inhibitor (IL-17i). The SLR reconfirmed the efficacy of TNFi in PsA, and there are now reassuring long-term safety data with these drugs, including data indicating that the incidence of malignancies is not increased.^{54 55} Drugs targeting IL-12/23 and IL-17 are also consistently efficacious in comparison with placebo and long-term safety seems favourable.¹ In addition to secukinumab, a second IL-17i, ixekizumab, has been approved since the 2015 recommendations, showing a similar efficacy and safety profile, which further reassured the taskforce.^{14 56} Importantly, a head-to-head trial of ixekizumab versus the TNFi adalimumab showed similar efficacy of ixekizumab and adalimumab for musculoskeletal manifestations.⁵⁷

Of note, efficacy in joints appeared numerically less for the IL-12/23i ustekinumab; however, observational data indicate similar magnitudes of response versus TNFi, and a formal head-to-head trial is currently lacking.^{13 58} Furthermore, the taskforce noted that recent studies with biologicals targeting the IL-23-p19 subunit (**guselkumab**, risankizumab, tildrakizumab) appear encouraging, and that targeting this pathway has shown excellent efficacy in psoriasis.⁵⁹⁻⁶³ Thus, a suggested order between different targeted pathways is intentionally not given in this recommendation. The total safety picture of these three categories of bDMARDs appeared acceptable in our SLR.¹ The risks of TNFi are well known from large registries for long-term safety including these drugs. IL-17i may increase the incidence of (mild) localised candidiasis, and monitoring for a possible increased risk of inflammatory bowel disease is still ongoing.⁶⁴ In any case, safety must always be considered carefully in every patient; more complete information regarding the safety aspects of bDMARDs is provided in the drugs' package inserts. Taking together data on efficacy and safety, with regard to the treatment of arthritis in PsA, the taskforce found no reason to currently prioritise one of these bDMARDs over another one (as shown also in figure 1); costs should also be taken into account, and these may vary at the country level. In contrast, both IL-12/23i and IL-17i have shown greater efficacy in skin than TNFi, in head-to-head trials of psoriasis and PsA^{62 65 66}; this evidence justifies the second half of the recommendation, which encourages the use of an IL-12/23i or IL-17i in patients with relevant skin involvement, where 'relevant' is defined (as above) as either extensive or as important to the patient. When choosing a first bDMARD, the differential impact on certain musculoskeletal and non-musculoskeletal manifestations as well as comorbidities such as metabolic syndrome has to be considered. While important skin involvement was already mentioned, IL-12/23 inhibition may not be effective for axial involvement; IL-17 inhibition may not be appropriate for patients with concomitant inflammatory bowel disease for which monoclonal antibodies to TNF and IL-12/23 inhibitors are approved; and in the presence of uveitis, a monoclonal antibody to TNF may be the preferred first and second bDMARD because of respective approval.^{67 68} On the other hand, regarding comorbidities, the paucity of relevant data precludes firm recommendations at present; this has been added to the research agenda. The issue of monotherapy with bDMARDs versus combination therapy with a csDMARD was discussed.^{69 70} The current recommendation is to continue MTX with a bDMARD (using the latter as an add-on strategy) in patients already

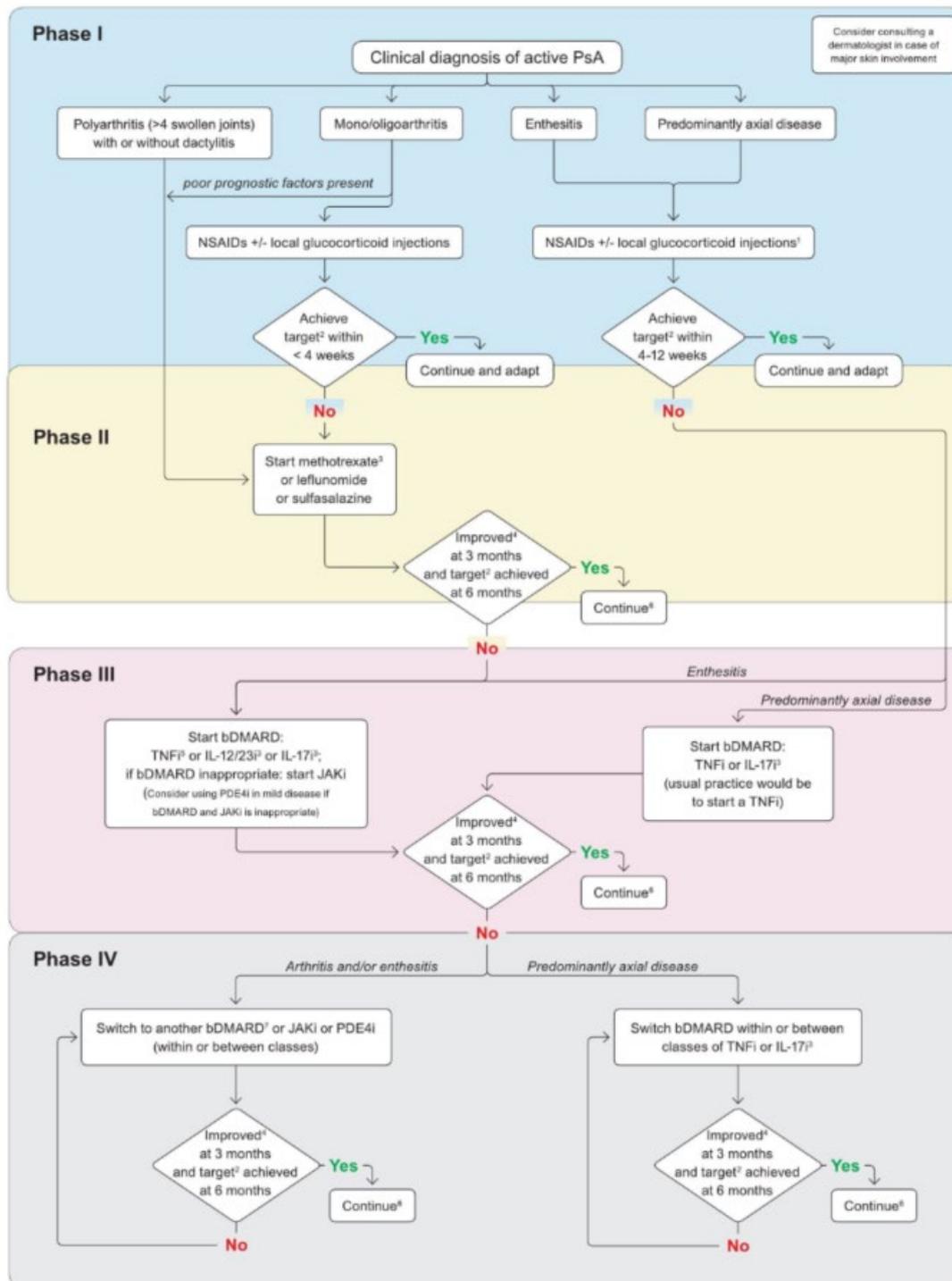
taking this drug and tolerating it well, but the taskforce admitted that to date there is no clear evidence that combination therapy is more efficacious than monotherapy, aside from a slight reduction of immunogenicity that is of doubtful clinical significance.⁷¹ We suggest that MTX dose may be reduced in subjects showing a good biological drug response, especially when there are concerns about MTX toxicity. However, more data are needed and this point was put into the research agenda.

Recommendation 7: In patients with peripheral arthritis and an inadequate response to at least one csDMARD and at least one bDMARD, or when a bDMARD is not appropriate, a JAK inhibitor may be considered.

At this moment, the only JAK inhibitor (JAKi) approved for PsA is tofacitinib. Our SLR indicated tofacitinib may have similar efficacy as the TNFi adalimumab for joint involvement, but numerically lower efficacy in skin psoriasis.^{1 15 72} There also appears to be satisfactory efficacy of tofacitinib in TNFi insufficient-responder populations.¹ According to European Medicines Agency approval, tofacitinib must be prescribed with MTX. Safety signals exist for some infections, especially herpes zoster, as well as a recent signal for deep vein thrombosis especially with a high dose of tofacitinib which is not approved for PsA, but also the usual 5 mg twice daily dose particularly in those with cardiovascular risk factors and older patients.^{15 72 73} To date, two other JAKis are in development phases for PsA. Filgotinib showed promising efficacy in a phase II trial and **upadacitinib** was approved for use in rheumatoid arthritis shortly after the development of these recommendations, and also showed encouraging results in PsA.¹⁶ *Hinweis der FBMed: die zugrundeliegende Studie 16 untersucht nicht den Einfluss von Upadacitinib sondern Filgotinib.*

Taking these elements into account, as well as the general principle of favouring drugs with robust long-term safety data, the taskforce proposed JAKi either after inadequate response or intolerance to at least one bDMARD, or when a bDMARD is considered not appropriate. 'Not appropriate' means, for example, non-adherence to injections or a strong patient preference for an oral drug (in accordance with the overarching principle A concerning 'shared decision making'). However, the group agreed that normally the step-up approach would be a csDMARD followed by a bDMARD, and subsequently another bDMARD or a JAKi. As new data become available, the current positioning of JAKis may evolve; this will justify an update of the recommendations if appropriate.

Recommendation 8: In patients with mild disease and an inadequate response to at least one csDMARD, in whom neither a bDMARD nor a JAK inhibitor is appropriate, a PDE4 inhibitor may be considered. Similar to the 2015 update, this recommendation reserves a special place for apremilast: it should be used only when csDMARD therapy has failed and bDMARDs and JAKi are not appropriate; however, the taskforce considered that the value of apremilast may be found in treating patients with relatively mild disease or those in whom other agents are contraindicated, such as in patients with chronic infections. Mild disease is defined here as only few joints (four or less, thus oligoarticular disease), lower disease activity by composite scores and/or limited skin involvement. The reason for proposing the use of apremilast primarily for mild disease is that profound responses, such as American College of Rheumatology 70% (ACR70), are rarely seen in clinical trials with apremilast and are sometimes not different from placebo.^{11 74-77} Moreover, radiographic data providing the disease-modifying potential of the drug are still lacking for apremilast, and therefore this drug may not be appropriate for patients with poor prognostic factors. A randomised controlled trial with apremilast in oligoarticular disease is currently under way.⁷⁸ The level of agreement with this recommendation was lower than for the others, suggesting diverse expert views on the place of this drug.



1. No glucocorticoids for axial disease.

2. The target is remission or low disease activity (especially with long standing disease) in accordance with the treat-to-target recommendations.

3. Preferred in the presence of relevant skin involvement, however in case of concomitant inflammatory bowel disease or uveitis, an anti-TNF antibody would be preferred.

4. Improvement means at least 50% reduction in disease activity.

5. As add-on to methotrexate.

6. Consider cautious tapering in sustained remission.

7. Including abatacept.

8. For definition of individual items see text. Phase I: recommendations 1, 2, 3, 4, 5; Phase II: recommendations 1, 3, 4, 5, 12; Phase III: recommendations 6, 8, 9, 10, 12; Phase IV: recommendations 7, 11, 12

Referenzen aus Leitlinien

1 Kerschbaumer A, Smolen JS, Dougados M, et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature research for the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2016.

13 Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of the anti- IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non- biological and biological anti- tumour necrosis factor therapy: 6- month and 1- year results of the phase 3, multicentre, double- blind, placebocontrolled, randomised PSUMMIT 2 trial. Ann Rheum Dis 2014;73:990–9.

- 14 Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, et al. Ixekizumab, an interleukin- 17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic- naive patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double- blind, placebo- controlled and active (adalimumab)- controlled period of the phase III trial SPIRIT- P1. *Ann Rheum Dis* 2017;76:79–87.
- 15 Mease P, Hall S, FitzGerald O, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2017;377:1537–50.
- 16 Mease P, Coates LC, Helliwell PS, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis (EQUATOR): results from a randomised, placebo- controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2018;392:2367–77.
- 40 Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, et al. The comparative one- year performance of anti- tumor necrosis factor alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Rheum* 2008;59:234–40.
- 41 Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, et al. Effectiveness and retention rates of methotrexate in psoriatic arthritis in comparison with methotrexate- treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:671–6.
- 42 Mease PJ, Gladman DD, Collier DH, et al. Etanercept and methotrexate as monotherapy or in combination for psoriatic arthritis: primary results from a randomized, controlled phase III trial. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1112–24.
- 51 Jadon DR, Shaddick G, Tillett W, et al. Psoriatic arthritis mutilans: characteristics and natural radiographic history. *J Rheumatol* 2015;42:1169–76.
- 52 El Miedany Y, El Gaafary M, Youssef S, et al. Tailored approach to early psoriatic arthritis patients: clinical and ultrasonographic predictors for structural joint damage. *Clin Rheumatol* 2015;34:307–13.
- 53 Geijer M, Lindqvist U, Husmark T, et al. The Swedish early psoriatic arthritis registry 5- year followup: substantial radiographic progression mainly in men with high disease activity and development of Dactylitis. *J Rheumatol* 2015;42:2110–7.
- 54 Hellgren K, Dreyer L, Arkema EV, et al. Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO registers. *Ann Rheum Dis* 2017;76:105–11.
- 55 Costa L, Caso F, Del Puente A, et al. Incidence of malignancies in a cohort of psoriatic arthritis patients taking traditional disease modifying antirheumatic drug and tumor necrosis factor inhibitor therapy: an observational study. *J Rheumatol* 2016;43:2149–54.
- 56 Nash P, Kirkham B, Okada M, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24- week randomised, double- blind, placebo- controlled period of the SPIRIT- P2 phase 3 trial. *The Lancet* 2017;389:2317–27.
- 57 Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, et al. A head- to- head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological- naive patients with active psoriatic arthritis: 24- week results of a randomised, open- label, blinded- assessor trial. *Ann Rheum Dis* 2020;79:123–31.
- 58 McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double- blind, placebo- controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet* 2013;382:780–9.
- 59 Deodhar A, Gottlieb AB, Boehncke W- H, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double- blind, placebo- controlled, phase 2 study. *Lancet* 2018;391:2213–24.
- 60 Mease PJ, Kellner H, Morita A, et al. OP0307 efficacy and safety of risankizumab, a selective IL- 23p19 inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis over 24 weeks: results from a phase 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2018;77:200–1.
- 61 Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an antiinterleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: results from the phase III, double- blinded, placebo- and active comparator- controlled voyage 1 trial. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:405–17.
- 62 Reich K, Armstrong AW, Foley P, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an antiinterleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: results from the phase III, double- blind, placebo- and active comparatorcontrolled voyage 2 trial. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:418–31.
- 63 Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate- to- severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double- blind, randomised, placebo- controlled and ustekinumab- controlled phase 3 trials. *Lancet* 2018;392:650–61.
- 64 Mease PJ, Kavanaugh A, Reimold A, et al. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of psoriatic arthritis: final 5- year results from the phase 3 future 1 study. *ACR Open Rheumatol* 2020;2:18–25.
- 65 Blauvelt A, Reich K, Tsai T- F, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate- to- severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:e69:60–9.

- 66 Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, et al. Risankizumab versus ustekinumab for moderate- to- severe plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2017;376:1551–60.
- 67 Schreiber S, Colombel J- F, Feagan BG, et al. Incidence rates of inflammatory bowel disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis treated with secukinumab: a retrospective analysis of pooled data from 21 clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2019;78:473–9.
- 68 So A, Inman RD. An overview of biologic disease- modifying antirheumatic drugs in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018;32:453–71.
- 69 Aaltonen K, Heinonen A, Joensuu J, et al. Effectiveness and drug survival of TNFinhibitors in the treatment of psoriatic arthritis: a prospective cohort study. *Semin Arthritis Rheum* 2017;46:732–9.
- 70 Behrens F, Cañete JD, Olivieri I, et al. Tumour necrosis factor inhibitor monotherapy vs combination with MTX in the treatment of PSA: a systematic review of the literature. *Rheumatology* 2015;54:915–26.
- 71 Zisapel M, Zisman D, Madar- Balakirski N, et al. Prevalence of TNF- α blocker immunogenicity in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2015;42:73–8.
- 72 Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *N Engl J Med* 2017;377:1525–36.
- 73 Ema confirms Xeljanz to be used with caution in patients at high risk of blood clots. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-confirms-xeljanz-be-usedcaution-patients-high-risk-blood-clots> [Accessed 2 Apr 2020].

Singh JA et al., 2019 [19].

American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation

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

Leitlinienorganisation/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

- Identification of critical outcomes in PsA and clinically relevant PICO (population/intervention/comparator/ outcomes) questions.

Recommendations for pharmacologic interventions

Active PsA in treatment-naive patients:

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



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

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

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

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

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

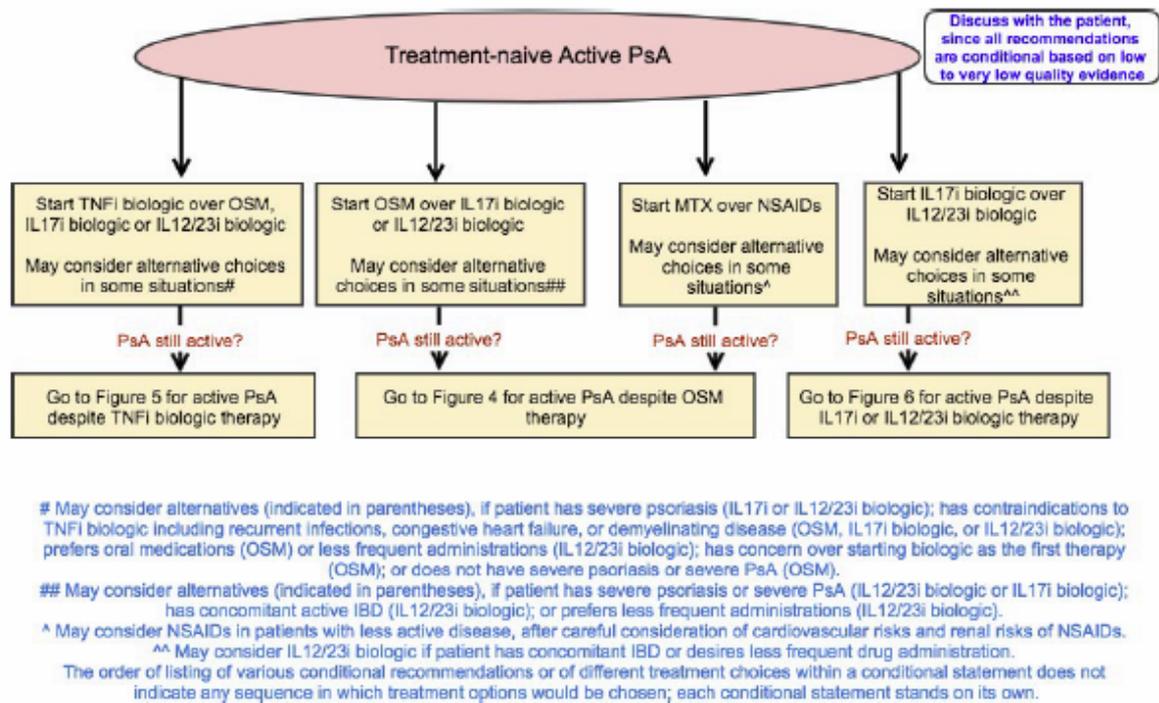


Figure 3. Recommendations for the treatment of patients with active psoriatic arthritis (PsA) who are treatment-naive (no exposure to oral small molecules [OSMs] or other treatments). All recommendations are conditional based on low- to very-low-quality evidence. A conditional recommendation means that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

Active PsA despite treatment with an OSM

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



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

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

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

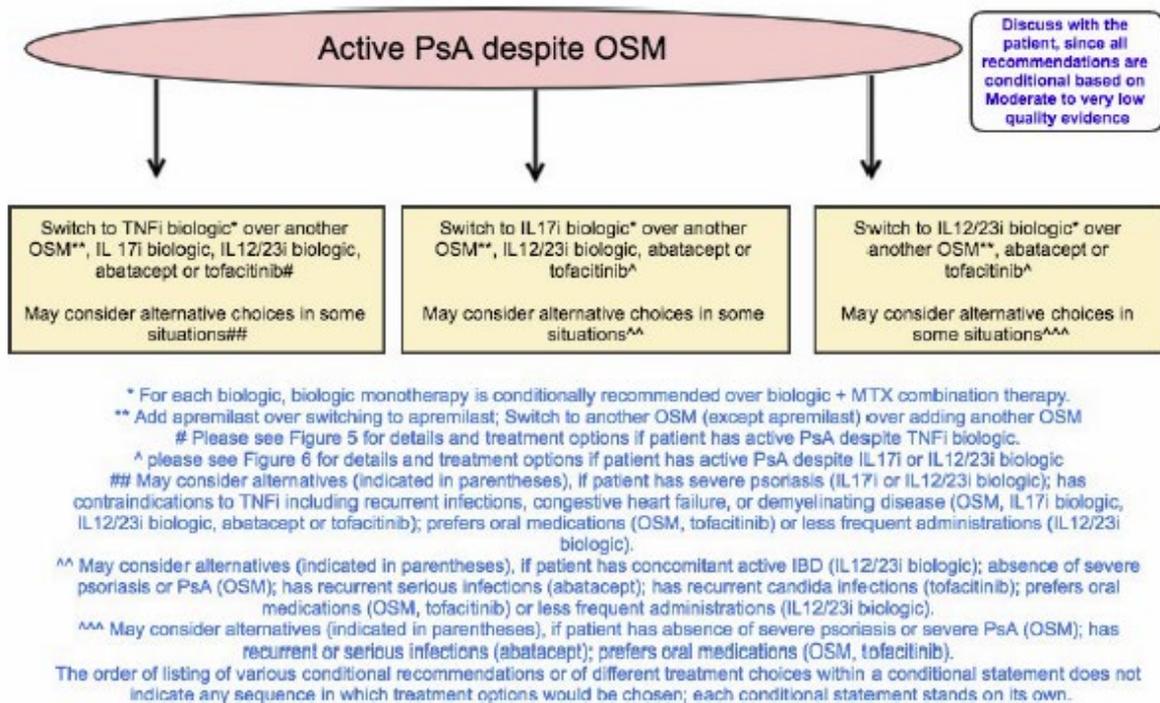


Figure 4. Recommendations for the treatment of patients with active psoriatic arthritis (PsA) despite treatment with oral small molecules (OSMs). All recommendations are conditional based on low- to very-low-quality evidence. A conditional recommendation means that the panel believed the desirable effects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



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

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

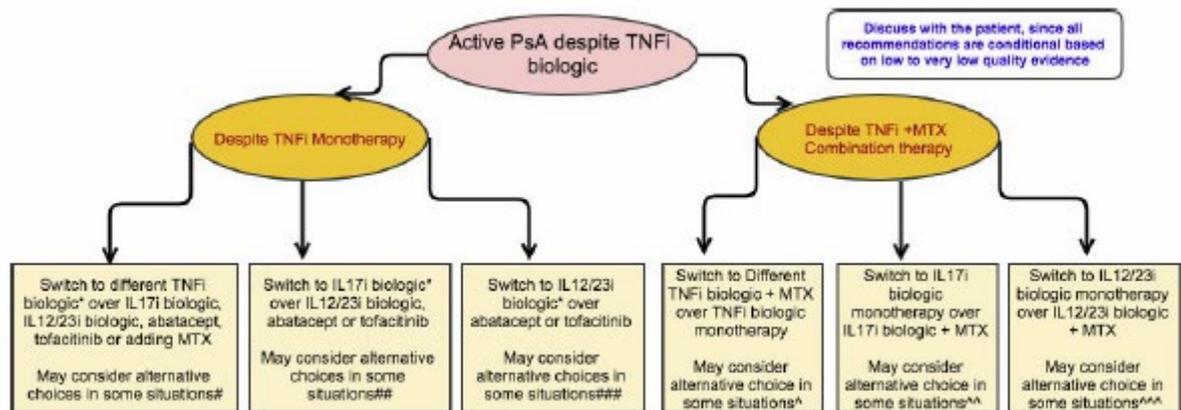


	Level of evidence (evidence [refs.] reviewed) [†]
13. Switch to an IL-12/23i biologic monotherapy over switching to an IL-12/23i biologic and MTX combination therapy (PICO 31) Conditional recommendation based on very-low-quality evidence; may consider switching to an IL-12/23i biologic and MTX combination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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

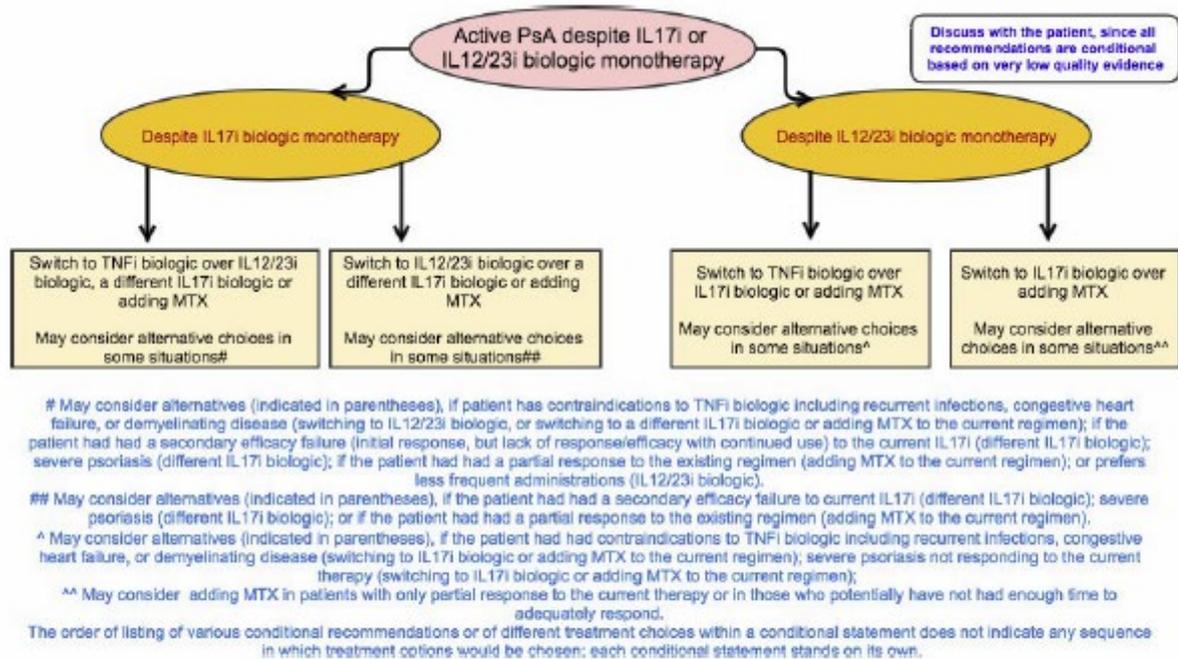


Figure 6. Recommendations for the treatment of patients with active psoriatic arthritis (PsA) despite treatment with interleukin-17 inhibitor (IL-17i) or IL-12/23i biologic monotherapy. All recommendations are conditional based on low- to very-low-quality of evidence. A conditional recommendation means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

Coates LC et al., 2016 [3].

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
- Der Ausblick einer überarbeiteten Version ist veröffentlicht jedoch steht die Veröffentlichung der aktualisierten und vollumfänglichen Leitlinie noch aus.

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) 2 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).

Holroyd CR et al., 2019 [10].

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

Siehe auch: Holroyd, CR et al., 2019 [11]

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 trials 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 6 months 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).

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, October 2021) am 25.10.2021

#	Suchfrage
1	[mh "Arthritis, Psoriatic"]
2	(psoria* NEAR/3 (arthriti* OR arthropath*)):ti,ab,kw
3	{OR #1-#2}
4	#3 with Cochrane Library publication date from Oct 2016 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 25.10.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	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

#	Suchfrage
	(((((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 ("2016/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 25.10.2021

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	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 <i>recommendation*[ti]</i>)
5	(((#4) AND ("2016/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[Mesh] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 25.10.2021

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Campanaro F, Batticciotto A, Zaffaroni A, Cappelli A, Donadini MP, Squizzato A.** JAK inhibitors and psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2021;20(10):102902.
2. **Champs B, Degboé 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.
3. **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.
4. **Dressler C, Avila Valle G, Jacubzyk R, Nast A.** Euroguiderm guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris: methods & evidence report [online]. 2021. [Zugriff: 23.11.2021]. URL: https://www.edf.one/dam/jcr:c2f5334e-2bfa-4b1a-bd5e-9563ecefab8b/A_Methods_report_Jun_2021.pdf.
5. **Dressler C, Eisert L, Pham PA, Nast A.** Efficacy and safety of systemic treatments in psoriatic arthritis: a systematic review, meta-analysis and GRADE evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33(7):1249-1260.
6. **European Dermatology Forum (EDF), European Centre for Guidelines Development.** EuroGuiDerm Guideline for the systemic treatment of psoriasis vulgaris [online]. 06.2021. Zürich (SUI): EDF; 2020. [Zugriff: 21.10.2021]. URL: https://www.edf.one/dam/jcr:c80dd166-c66f-4548-a7ed-754f5e2687d0/Living_Euroguiderm_guideline_psoriasis_vulgaris_Jun_2021.pdf.
7. **Gao Q, Zhao YX, Wang XJ, Shi J, Wang HM.** Efficacy and safety of IL-17 inhibitors for patients with psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;25(7):2958-2970.
8. **Garcia-Leal M, Reyes-Soto MA, Hernandez-Galarza I, Alvarez-Villalobos NA, Galarza-Delgado DA, Flores-Alvarado DE.** Does current evidence on disease-modifying antirheumatic drugs for psoriatic arthritis reinforce an effect on radiographic progression? Results from a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2021;40(9):3499-3510.
9. **Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al.** EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79(6):700-712.
10. **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.

11. **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.
12. **Kawalec P, Holko P, Moćko 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.
13. **Kerschbaumer A, Smolen JS, Dougados M, de Wit M, Primdahl J, McInnes I, et al.** Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature research for the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79(6):778-786.
14. **Mease PJ, McInnes IB, Tam LS, Eaton K, Peterson S, Schubert A, et al.** Comparative effectiveness of guselkumab in psoriatic arthritis: results from systematic literature review and network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60(5):2109-2121.
15. **Qiu M, Xu Z, Gao W, Xiong M, Wen X, Zhu W, et al.** Fourteen small molecule and biological agents for psoriatic arthritis: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(31):e21447.
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, Degboé 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;38(3):508-515.
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 ZZN, 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;183(4):628-637.
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 2017 Update [online]. 2017. Madrid (ESP): SER; 2015. [Zugriff: 21.10.2021]. URL: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/03/ENGLISH_GPC_Tratamiento_EspAax_APs_2018_DEF.pdf.
24. **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>.
25. **Wu D, Li C, Zhang S, Wong P, Cao Y, Griffith JF, et al.** Effect of biologics on radiographic progression of peripheral joint in patients with psoriatic arthritis: meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(11):3172-3180.
26. **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.
27. **Xie Y, Liu Y, Liu Y.** Are biologics combined with methotrexate better than biologics monotherapy in psoriasis and psoriatic arthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Dermatol Ther* 2021;34(3):e14926.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6
2021-B-376-z**

Kontaktdaten

DGRh

Indikation

treatment of active psoriatic arthritis in adults who have had an inadequate response or who have been intolerant to one or more disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Alone or in combination with methotrexate (MTX)

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Bei der PsA handelt es sich um eine Erkrankung, die sich durch ihre sehr heterogenen klinischen Ausprägungen und durch ihre unterschiedlichen Symptome auszeichnet, die die Krankheitslast der Patienten definieren. Im Wesentlichen handelt es sich um die klassische (periphere) Arthritis im Sinne einer (intra-kapsulären) Synovialitis, die Enthesitis, die Daktylitis und die axiale Manifestation (Spondyloarthritis) als muskuloskelettale Manifestationen (MSK), sowie um die Psoriasis der Haut und Nägel als Manifestationen der psoriatischen Erkrankung selbst und ggf. um begleitende extra-muskuloskelettale Manifestationen bzw. assoziierte Erkrankungen (z.B. Uveitis, chronisch-entzündliche Darmerkrankung). Diese können in unterschiedlicher Ausprägung in einem von PsA-betroffenen Individuum auftreten.

Nachdem die zugelassenen und verfügbaren medikamentösen Therapien nicht in gleicher Weise alle diese möglichen Manifestationen adressieren und zum Teil hinreichende Evidenzen zur Beurteilung der Effektivität nicht für (alle) Manifestationen vorhanden sind, ist ein klassischer Therapiealgorithmus im Sinne einer allgemeingültigen Definition einer Erstlinien-, Zweitlinien-,... X-Linientherapie für diese Erkrankung als Ganzes so ungeeignet.

Die geeignete evidenzbasierte Therapie der „aktiven PsA“ nach einer (konventionellen synthetischen: cs) DMARD-Therapie (DMARD-IR: *inadequate response*) unterscheidet sich daher in Abhängigkeit von der klinischen Ausprägung der Erkrankung und dem Vorliegen und Ausmaß von Funktionsverlust von Gelenken in Folge von Strukturschäden, sowie von den (teils mit der PsA assoziierten) Begleiterkrankungen, aber auch von der individuellen Patientenpräferenz. Zusätzlich muss in den Fällen, in denen auf das zuvor eingesetzte csDMARD eine unzureichende Wirkung aufgetreten war, unterschieden werden, ob diese Therapie (z.B. wegen Teilansprechen) beibehalten werden kann und soll, oder nicht.

Die nachfolgenden Ausführungen beziehen auch Patienten mit ein, bei denen wegen Kontraindikationen oder anderer Gründe eine csDMARD-Therapie nicht geeignet ist.

Zunächst kommen prinzipiell bei (cs)DMARD-IR Patienten alle die medikamentösen Therapien in Frage, die in klinischen Studien für PsA mindestens eine Wirksamkeit überlegen zu Placebo zeigen konnten. Bei Patienten mit PsA muss dieses Kriterium zunächst und als Mindestanforderung für die Behandlung der *peripheren* Arthritis erfüllt sein, da dies die häufigste Manifestationsform darstellt und auch stets der primäre Endpunkt der entsprechenden Zulassungsstudien reflektiert.

Bei den folgenden Therapien ist dies der Fall:

<p>Kontaktdaten</p> <p>DGRh</p>
<p>Indikation</p> <p>treatment of active psoriatic arthritis in adults who have had an inadequate response or who have been intolerant to one or more disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Alone or in combination with methotrexate (MTX)</p>
<p>csDMARDs: Sulfasalazin (SSZ), Leflunomid (LEF), Cyclosporin A (CSA). Bei Methotrexat (MTX) liegt keine adäquate placebo-kontrollierte Studie vor, die die Wirksamkeit sicher beweist. Dadurch, dass diese Substanz in RCTs teils als Kontrollarm eingesetzt und auch viele Beobachtungsdaten aus bereits jahrzehntelangem Einsatz im Versorgungsalltag vorliegen, kann eine Wirksamkeit bei peripherer Arthritis hinreichend sicher angenommen werden.</p> <p>bDMARDs: Infliximab (IFX), Adalimumab (ADA), Etanercept (ETA), Golimumab (GOL), Certolizumab pegol (CZP), Ustekinumab (UST), Secukinumab (SEC), Abatacept (ABA), Ixekizumab (IXE), Guselkumab (GUS)</p> <p>tsDMARDs: Apremilast (APR), Tofacitinib (TOFA), Upadacitinib (UPA).</p> <p>csDMARDs bei Patienten nach DMARD-IR:</p> <p>Es liegen keine Daten aus RCTs vor, die primär untersuchten, ob csDMARDs nach einer vorausgegangenen (cs)DMARD-Therapie wirksam sind. Allenfalls können aus Baseline-Charakteristika von Studien Hinweise gewonnen werden, ob in Studien, die die Wirksamkeit eines csDMARD geprüft haben, auch Patienten mit csDMARD Vortherapie erlaubt waren und auch bezüglich des Ansprechens als Subgruppe ausgewertet wurden. Eine aktuelle Studie, die einen MTX Arm einbezog, ist die SEAM-Studie, die MTX, ETA und MTX+ETA vergleicht. Die RESPOND-Studie untersuchte MTX vs. MTX +IFX. In beiden Studien waren im MTX-Arm 13-15% der Patienten mit einem csDMARD vortherapiert. Ob in dieser Gruppe alleine ein hinreichendes Ansprechen gezeigt werden konnte, ist nicht belegt. Für SSZ und CSA liegen keine Daten vor, die hinreichend sicher zeigen, dass die jeweilige Therapie nach einer anderen (cs)DMARD-Therapie wirksam ist. In der Leflunomid-Zulassungsstudie wird berichtet, dass ca. 60% der in den Leflunomid-Arm eingeschlossenen Patienten eine Vortherapie mit csDMARDs (im wesentlichen MTX) hatten und diese Tatsache keinen Unterschied bezüglich des Ansprechens (auf die Arthritis) ausmachte. Insgesamt muss die Wirkstärke der Substanz als moderat betrachtet werden, bei den Vortherapien ist insbesondere unklar, ob diese wegen unzureichendem Ansprechen oder anderer Gründe beendet worden war. Eine csDMARD-Therapie nach einer b- oder tsDMARD Vortherapie wurde nicht geprüft. Bei allgemein geringerer Wirkstärke des csDMARDs kommt diese Therapieoption nach b/ts-DMARD-IR allenfalls in Ausnahmesituationen in Frage. Basierend auf der sehr geringen Datenlage kommt allenfalls LEF nach MTX bei dominant/ausschließlich peripherer Arthritis in Frage. Hinreichende Daten jenseits der peripheren Arthritis nach csDMARD-IR liegen darüber hinaus nicht vor, bei einer Spondyloarthritis sind csDMARDs (auch als Erstlinientherapie) sicher unwirksam. Daten zur Kombination, also einer Zugabe eine csDMARDs zu einer unzureichenden csDMARD-Therapie liegen nicht vor. Daten, die eine Verhinderung von chondralen und/oder ossären Strukturschäden und nachfolgendem Funktionsverlust der Gelenke verhindern, liegen nicht vor.</p> <p><i>csDMARDs stellen daher nach DMARD-IR keinen evidenzbasierten Behandlungsstandard dar.</i></p> <p>bDMARDs bei Patienten nach DMARD-IR TNF-Inhibitoren:</p>

<p>Kontaktdaten</p> <p>DGRh</p>
<p>Indikation</p> <p>treatment of active psoriatic arthritis in adults who have had an inadequate response or who have been intolerant to one or more disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Alone or in combination with methotrexate (MTX)</p>
<p>In den ersten Studien zu TNFi zur Therapie der PsA wurden sowohl Patienten nach NSAID als auch nach (cs)DMARD-IR eingeschlossen. In diesen Studien konnte die Wirksamkeit dieses Therapieprinzips nach csDMARD-IR sicher gezeigt werden. Dies gilt im Wesentlichen für alle muskuloskelettalen Manifestationen (inkl. Daten zur Inhibition struktureller Knorpel/Knochenschäden) und die kutanen Psoriasis-Manifestationen. In späteren Phase III – Studien und Beobachtungsstudien konnte ebenfalls gezeigt werden, dass diese Behandlung auch nach einer vorausgegangenen bDMARD-Therapie (im Wesentlichen einer TNFi Therapie) wirksam ist. Inwieweit eine TNFi-Therapie nach Versagen einer anti-IL17- oder einer anti-IL12/23 bzw. anti-IL23 oder Abatacept-Therapie wirksam ist, oder auch nach einer tsDMARD-Therapie, ist in RCT nicht gezeigt. TNF-Inhibitoren sind wirksam mit, oder ohne Beibehaltung einer vorbestehenden csDMARD-Therapie. Hinreichend robuste Hinweise, dass die Hinzunahme u./o. Beibehaltung von MTX (oder einem anderen csDMARD) einen positiven Einfluss auf die MSK-Manifestationen zeigt, bestehen nicht. Zu beachten ist, dass der Effekt des Rezeptor-Fusionsproteins Etanercept auf die kutane Manifestation geringer ausfällt als bei den monoklonalen Antikörpern gegen TNF.</p> <p><i>TNF-Inhibitoren stellen daher nach csDMARD-IR und eingeschränkt auch nach einer TNFi-DMARD-IR einen evidenzbasierten Behandlungsstandard dar, wenn die Wirkstärke auf die kutane Psoriasis (geringe bis mäßige Aktivität) ausreichend erscheint.</i></p> <p>bDMARDs bei Patienten nach DMARD-IR, IL-12/23-Inhibition (Ustekinumab) und IL-23 Inhibition (Guselkumab):</p> <p>In den beiden Zulassungsstudien von UST wurden zum eine Patienten nach csDMARD-Therapie eingeschlossen, in der Psummit-2 Studie wurden explizit auch jenen, mit einer TNFi-Vorthherapie eingeschlossen. In beiden Studien zeigte UST seine gegenüber Placebo signifikante Wirkung im Bereich der MSK-Manifestationen (inkl. Daten zur Inhibition struktureller Knorpel/Knochenschäden) wie auch bei der Psoriasis der Haut. Auch in den Zulassungsstudien zu GUS (Discover) konnte dies gezeigt werden. In Studien zur Psoriasis alleine wurde die Überlegenheit von UST bzw. GUS gegenüber TNFi gezeigt. In einer offenen randomisierten Studie zur zeigte sich auch eine Überlegenheit von UST in der Therapie der Enthesitis gegenüber TNFi. UST bzw. GUS sind wirksam mit, oder ohne Beibehaltung einer csDMARD-Therapie. In ersten Indirekten Vergleichen erscheint die Therapie mit GUS bezüglich der Wirkstärke bei Arthritis jene des UST überlegen. Die Wirksamkeit bezüglich diese Wirkprinzips bei spondloarthritischen (axialen) Manifestationen der PsA ist aktuell Ziel weitere Untersuchungen, da Studien zur ankylosierenden Spondylitis negative ausgefallen waren für das IL (12)/23-Wirkprinzip.</p> <p><i>UST bzw. GUS stellen daher nach csDMARD-IR und eingeschränkt auch nach TNFi-DMARD-IR einen evidenzbasierten Behandlungsstandard dar, insbesondere wenn die Wirkstärke auf die kutane Psoriasis geboten erscheint.</i></p> <p>bDMARDs bei Patienten nach DMARD-IR, CTLA4Ig (Abatacept):</p>

<p>Kontaktdaten</p> <p>DGRh</p>
<p>Indikation</p> <p>treatment of active psoriatic arthritis in adults who have had an inadequate response or who have been intolerant to one or more disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Alone or in combination with methotrexate (MTX)</p>
<p>In der Phase III Zulassungsstudie waren sowohl Patienten nach csDMARD-IR alleine, oder auch nach (zusätzlich) vorausgegangener TNFi-Therapie (60%) (nicht zwingend „IR“) eingeschlossen. Sowohl in der DMARD-IR, als auch in der TNFi vortherapierten Gruppe zeigte sich ein gegenüber Placebo signifikanter Effekt bei der Therapie der peripheren Arthritis (inkl. Daten zur Inhibition struktureller Knorpel/Knochenschäden). Therapieeffekte auf Daktylitis und Enthesitis zeigten sich nur numerisch zum Vorteil für ABA, ein klinisch bedeutsamer Effekt der kutanen Manifestation zeigt sich nicht. ABA ist wirksam mit, oder ohne Beibehaltung einer csDMARD-Therapie</p> <p><i>Abatacept stellt daher nach csDMARD-IR und eingeschränkt auch nach TNFi-DMARD-IR einen evidenzbasierten Behandlungsstandard nur für die peripherer Arthritis dar, insbesondere wenn keine Systemtherapie der kutanen Psoriasis geboten ist.</i></p> <p>bDMARDs bei Patienten nach DMARD-IR, IL-17-Inhibition (Secukinumab, Ixekizumab):</p> <p>In den Zulassungsstudien sowohl für SEC (Future-Studien), als auch für IXE (SPIRIT) wurden sowohl Patienten nach csDMARD-IR als auch nach bDMARD (TNFi)-Vortherapie eingeschlossen. In diesen Studien konnten für beide Substanzen in sehr großen RCTs die Wirksamkeit der Substanzen bei den MSK-Manifestationen der PsA gezeigt werden (inkl. Daten zur Inhibition struktureller Knorpel/Knochenschäden). Für beide Substanzen ist darüber hinaus auch in dermatologischen Studien die Überlegenheit bezüglich der Therapie der Psoriasis gegenüber TNFi bewiesen worden. Besonders für IXE ist eine explizite Studie zum Nachweis der Wirksamkeit nach TNFi-IR durchgeführt worden. IL-17 Inhibitoren sind wirksam mit, oder ohne Beibehaltung einer csDMARD-Therapie. Kürzlich wurden Head-to-head Studien zu beiden Substanzen publiziert, die die mindestens gleichwertige Wirksamkeit der Substanzen gegenüber ADA bei der peripheren Arthritis zeigten und die Überlegenheit bei den kutanen Manifestationen in PsA-Kollektiven bestätigten. In der IXE H2H zeigte sich auch eine Überlegenheit im Erreichen der sogenannten „minimalen Krankheitsaktivität“ (MDA) und zu einem Zeitpunkt auch im Auflösen der Enthesitis, wenn eine umfangreiche Untersuchung der Sehnenansatzstellen erfolgt.</p> <p><i>SEC und IXE stellen daher nach csDMARD-IR und (eingeschränkt für SEC, sicher bewiesen für IXE) auch nach TNFi-DMARD-IR einen evidenzbasierten Behandlungsstandard dar, insbesondere wenn die Wirkstärke auf die kutane Psoriasis geboten erscheint.</i></p> <p>tsDMARDs bei Patienten nach DMARD-IR, PDE-4-Inhibition (Apremilast):</p> <p>APR hat in einem umfangreichen Studienprogramm die Wirksamkeit nach DMARD-Therapie gezeigt. In der PALACE 3 Studie mussten alle Patienten für den Studieneinschluss mindestens eine cs- oder bDMARD Vortherapie erhalten haben. 26% hatten eine bDMARD Vortherapie, wovon 8 % unzureichend auf selbige angesprochen hatten. Beschrieben ist, dass die Überlegenheit vs. Placebo unabhängig von der</p>

<p>Kontaktdaten</p> <p>DGRh</p>
<p>Indikation</p> <p>treatment of active psoriatic arthritis in adults who have had an inadequate response or who have been intolerant to one or more disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Alone or in combination with methotrexate (MTX)</p>
<p>Begleittherapie (verschiedene csDMARDs waren als Kombinationspartner erlaubt) und auch von der Vortherapie ist. Die Wirksamkeit auf Enthesitis/Daktylitis ist ebenso beschrieben wie auch die Wirksamkeit auf die Psoriasis der Haut. Daten zur Inhibition struktureller Knorpel/Knochenschäden liegen nicht vor. APR ist wirksam mit, oder ohne Beibehaltung einer csDMARD-Therapie</p> <p><i>APR stellt daher alleine nach csDMARD-IR und auch nach einer TNFi-DMARD-IR einen evidenzbasierten Behandlungsstandard dar, wenn die Wirkstärke ausreichend erscheint.</i></p> <p>tsDMARDs bei Patienten nach DMARD-IR, JAK-Inhibition (Tofacitinib, Upadacitinib):</p> <p>TOFA und UPA sind zugelassen zur Behandlung der PsA und zeigten in RCTs ihre Wirksamkeit bezüglich der peripheren Gelenkbeteiligung, aber auch bezüglich anderer MSK Manifestationen bei Patienten mit csDMARD-IR aber auch für TOFA in einer hierfür designten Studie nach TNF-Inhibitor-IR. Bezüglich der kutanen Psoriasis liegt die Effektgröße im Bereich von Adalimumab (für TOFA nicht gepowert für direkten Vergleich, für UPA in einer Head-to-Head Studie gezeigt). Die Therapie von TOFA kann laut Zulassung derzeit nur in Kombination mit MTX eingesetzt werden. UPA kann auch in Monotherapie zum Einsatz kommen.</p> <p><i>UPA und TOFA stellen daher nach csDMARD-IR und auch nach einer TNFi-DMARD-IR einen evidenzbasierten Behandlungsstandard dar, wenn die Wirkstärke auf die kutane Psoriasis (geringe bis mäßige Aktivität) ausreichend und ggf. eine Kombination mit MTX (bei Tofacitinib) sinnvoll und möglich erscheint.</i></p> <p>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung der „active psoriatic arthritis in adults who have had an inadequate response or who have been intolerant to one or more disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Periphere Arthritis alleine: TNFi, IL17i, IL12/23i, IL23i, ABA, JAKi • mit axialer Manifestation (Spondyloarthritis): TNFi, IL17i, JAKi • mit mittelschwerer bis schwere Psoriasis: TNFi, IL17i, IL12/23i, IL23i • mit assoziierter CED: TNFi, IL12/23i, IL23i, JAKi • mit assoziierter Uveitis: TNFi (plus MTX)
<p>Quellenverzeichnis:</p>

<p>Kontakt Daten</p> <p><i>DGRh</i></p>
<p>Indikation</p> <p>treatment of active psoriatic arthritis in adults who have had an inadequate response or who have been intolerant to one or more disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Alone or in combination with methotrexate (MTX)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Mease PJ, Gladman DD, Collier DH, Ritchlin CT, Helliwell PS, Liu L, Kricorian G, Chung JB. Etanercept and Methotrexate as Monotherapy or in Combination for Psoriatic Arthritis: Primary Results From a Randomized, Controlled Phase III Trial. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2019 Jul;71(7) • Baranauskaite A, Raffayová H, Kungurov NV, Kubanova A, Venalis A, Helmle L, Srinivasan S, Nasonov E, Vastesaeger N; Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naive patients: the RESPOND study. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2012 Apr;71(4) • Farr M, Kitas GD, Waterhouse L, Jubb R, Felix-Davies D, Bacon PA. Sulphasalazine in psoriatic arthritis: a double-blind placebo-controlled study. 1990 <i>Br J Rheumatol</i> 29:46-9 • Kaltwasser JP, Nash P, Gladman D, Rosen CF, Behrens F, Jones P, Wollenhaupt J, Falk FG, Mease P; Treatment of Psoriatic Arthritis Study Group. Efficacy and safety of leflunomide in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a multinational, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. <i>Arthritis Rheum.</i> 2004 Jun;50(6):1939-50. • Behrens F, Finkenwirth C, Pavelka K, Štolfa J, Šipek-Dolnicar A, Thači D, Burkhardt H. Leflunomide in psoriatic arthritis: results from a large European prospective observational study. <i>Arthritis Care Res (Hoboken).</i> 2013 Mar;65(3):464-70. doi: 10.1002/acr.21848. • Genovese MC, Mease PJ, Thomson GT, Kivitz AJ, Perdok RJ, Weinberg MA, Medich J, Sasso EH; M02-570 Study Group. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. <i>J Rheumatol.</i> 2007 May;34(5) • Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, Kavanaugh A; IMPACT 2 Trial Investigators. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2005 Aug;64(8) • Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. <i>Lancet.</i> 2000 Jul 29;356(9227) • Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman DD, Gómez-Reino J, Papp K, Baratelle A, Xu W, Mudivarthy S, Mack M, Rahman MU, Xu Z, Zrubek J, Beutler A. Golimumab in psoriatic arthritis: one-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. <i>Arthritis Rheum.</i> 2012 Aug;64(8) • McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, Brodmerkel C, Li S, Wang Y, Mendelsohn AM, Doyle MK; PSUMMIT 1 Study Group. Efficacy and safety of ustekinumab in

<p>Kontakt Daten</p> <p><i>DGRh</i></p>
<p>Indikation</p> <p>treatment of active psoriatic arthritis in adults who have had an inadequate response or who have been intolerant to one or more disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Alone or in combination with methotrexate (MTX)</p>
<p>patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. <i>Lancet</i>. 2013 Aug 31;382(9894)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, Woltering F, Stach C, Hoepken B, Arledge T, van der Heijde D. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). <i>Ann Rheum Dis</i>. 2014 Jan;73(1) • Cutolo M, Myerson GE, Fleischmann RM, Lioté F, Díaz-González F, Van den Bosch F, Marzo-Ortega H, Feist E, Shah K, Hu C, Stevens RM, Poder A. A Phase III, Randomized, Controlled Trial of Apremilast in Patients with Psoriatic Arthritis: Results of the PALACE 2 Trial. <i>J Rheumatol</i>. 2016 Sep;43(9) • McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, van der Heijde D, Landewé R, Conaghan PG, Gottlieb AB, Richards H, Pricop L, Ligozio G, Patekar M, Mpfu S; FUTURE 2 Study Group. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet</i>. 2015 Sep 19;386(9999) • Behrens F, Koehm M, Arndt U, Wittig BM, Greger G, Thaçi D, Scharbatke E, Tony HP, Burkhardt H. Does Concomitant Methotrexate with Adalimumab Influence Treatment Outcomes in Patients with Psoriatic Arthritis? Data from a Large Observational Study. <i>J Rheumatol</i>. 2016 Mar;43(3) • Mease PJ, Gottlieb AB, van der Heijde D, FitzGerald O, Johnsen A, Nys M, Banerjee S, Gladman DD. Efficacy and safety of abatacept, a T-cell modulator, in a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study in psoriatic arthritis. <i>Ann Rheum Dis</i>. 2017 Sep;76(9) • Nash P, Kirkham B, Okada M, Rahman P, Combe B, Burmester GR, Adams DH, Kerr L, Lee C, Shuler CL, Genovese M; SPIRIT-P2 Study Group. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. <i>Lancet</i>. 2017 Jun 10;389(10086) • Araujo EG, Englbrecht M, Hoepken S, Finzel S, Kampylafka E, Kleyer A, Bayat S, Schoenau V, Hueber A, Rech J, Schett G. Effects of ustekinumab versus tumor necrosis factor inhibition on enthesitis: Results from the enthesial clearance in psoriatic arthritis (ECLIPSA) study. <i>Semin Arthritis Rheum</i>. 2019 Feb;48(4) • Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, Nash P, Liu Leage S, Li L, Tahir H, Gooderham M, Krishnan E, Liu-Seifert H, Emery P, Pillai SG, Helliwell PS; SPIRIT H2H study group. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naïve patients

<p>Kontakt Daten</p> <p><i>DGRh</i></p>
<p>Indikation</p> <p>treatment of active psoriatic arthritis in adults who have had an inadequate response or who have been intolerant to one or more disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Alone or in combination with methotrexate (MTX)</p>
<p>with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2020 Jan;79(1)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genovese MC, Combe B, Kremer JM, Tsai TF, Behrens F, Adams DH, Lee C, Kerr L, Nash P. Safety and efficacy of ixekizumab in patients with PsA and previous inadequate response to TNF inhibitors: week 52 results from SPIRIT-P2. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2018 Nov 1;57(11) • van der Heijde D, Gladman DD, Kishimoto M, Okada M, Rathmann SS, Moriarty SR, Shuler CL, Carlier H, Benichou O, Mease PJ. Efficacy and Safety of Ixekizumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis: 52-week Results from a Phase III Study (SPIRIT-P1). <i>J Rheumatol.</i> 2018 Mar;45(3) • Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, Behrens F, Blanco R, Kaszuba A, Kudlacz E, Wang C, Menon S, Hendriks T, Kanik KS. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. <i>N Engl J Med.</i> 2017 Oct 19;377(16) • McInnes IB, Behrens F, Mease PJ, Kavanaugh A, Ritchlin C, Nash P, Masmitha JG, Goupille P, Korotaeva T, Gottlieb AB, Martin R, Ding K, Pellet P, Mpofu S, Pricop L; Secukinumab versus adalimumab for treatment of active psoriatic arthritis (EXCEED): a double-blind, parallel-group, randomised, active-controlled, phase 3b trial. <i>Lancet.</i> 2020 May 9;395(10235) • Mease P, Hall S, FitzGerald O, van der Heijde D, Merola JF, Avila-Zapata F, Cieślak D, Graham D, Wang C, Menon S, Hendriks T, Kanik KS. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. <i>N Engl J Med.</i> 2017 Oct 19;377(16) • Kerschbaumer A, Smolen JS, Dougados M, de Wit M, Primdahl J, McInnes I, van der Heijde D, Baraliakos X, Falzon L, Gossec L. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature research for the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2020 May 7:annrheumdis-2020-217163. • Coates LC, Gossec L, Theander E, Bergmans P, Neuhold M, Karyekar CS, Shawi M, Noël W, Schett G, McInnes IB. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who are inadequate responders to tumour necrosis factor inhibitors: results through one year of a phase IIIb, randomised, controlled study (COSMOS). <i>Ann Rheum Dis.</i> 2021 Nov 24:annrheumdis-2021-220991. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220991. Online ahead of print. • McInnes IB, Rahman P, Gottlieb AB, Hsia EC, Kollmeier AP, Chakravarty SD, Xu XL, Subramanian RA, Agarwal P, Sheng S, Jiang Y, Zhou B, Zhuang Y, van der Heijde D, Mease PJ. Efficacy and Safety of Guselkumab, an Interleukin-23p19-Specific Monoclonal Antibody, Through One Year in Biologic-Naive Patients With Psoriatic Arthritis. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2021 Apr;73(4):604-616. doi: 10.1002/art.41553. Epub 2021 Mar 17.

<p>Kontaktdaten</p> <p><i>DGRh</i></p>
<p>Indikation</p> <p>treatment of active psoriatic arthritis in adults who have had an inadequate response or who have been intolerant to one or more disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Alone or in combination with methotrexate (MTX)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, Kollmeier AP, Hsia EC, Xu XL, Sheng S, Agarwal P, Zhou B, Zhuang Y, van der Heijde D, McInnes IB; DISCOVER-2 Study Group. Guselkumab in biologic-naive patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. <i>Lancet</i>. 2020 Apr 4;395(10230):1126-1136. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30263-4. Epub 2020 Mar 13. • Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke WH, Kollmeier AP, Hsia EC, Subramanian RA, Xu XL, Sheng S, Agarwal P, Zhou B, Zhuang Y, Ritchlin CT; DISCOVER-1 Study Group. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naive or had previously received TNFalpha inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. <i>Lancet</i>. 2020 Apr 4;395(10230):1115-1125. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30265-8. Epub 2020 Mar 13. • McInnes IB, Kato K, Magrey M, Merola JF, Kishimoto M, Pacheco-Tena C, Haaland D, Chen L, Duan Y, Zueger P, Liu J, Lippe R, Pangan AL, Behrens F. Upadacitinib in patients with psoriatic arthritis and an inadequate response to non-biological therapy: 56-week data from the phase 3 SELECT-PsA 1 study. <i>RMD Open</i>. 2021 Oct;7(3):e001838. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001838. • McInnes IB, Anderson JK, Magrey M, Merola JF, Liu Y, Kishimoto M, Jeka S, Pacheco-Tena C, Wang X, Chen L, Zueger P, Liu J, Pangan AL, Behrens F. Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis. <i>N Engl J Med</i>. 2021 Apr 1;384(13):1227-1239. doi: 10.1056/NEJMoa2022516.