

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):
Secukinumab

Vom 5. Januar 2023

Inhalt

| | | |
|-----------|--|-----------|
| A. | Tragende Gründe und Beschluss | 3 |
| 1. | Rechtsgrundlage..... | 3 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung..... | 3 |
| 3. | Bürokratiekostenermittlung..... | 11 |
| 4. | Verfahrensablauf..... | 11 |
| 5. | Beschluss | 14 |
| 6. | Veröffentlichung im Bundesanzeiger..... | 19 |
| B. | Bewertungsverfahren | 22 |
| 1. | Bewertungsgrundlagen | 22 |
| 2. | Bewertungsentscheidung..... | 22 |
| 2.1 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 22 |
| 2.2 | Nutzenbewertung | 22 |
| C. | Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens | 23 |
| 1. | Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens | 24 |
| 2. | Ablauf der mündlichen Anhörung..... | 29 |
| 3. | Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen..... | 30 |
| 4. | Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung..... | 30 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 5. | Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens..... | 32 |
| 5.1 | Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH..... | 32 |
| 5.2 | Stellungnahme von Prof. Dr. Gerd Horneff, Direktor Zentrum Allgemeine Kinderheilkunde und Neonatologie, Asklepios Klinik Sankt Augustin GmbH | 46 |
| 5.3 | Stellungnahme der Amgen GmbH | 54 |
| 5.4 | Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH | 57 |
| 5.5 | Stellungnahme von Prof. Dr. Kirsten Minden, Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit SP Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin; Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin | 60 |
| 5.6 | Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V (vfa) | 67 |
| D. | Anlagen..... | 72 |
| 1. | Wortprotokoll der mündlichen Anhörung..... | 72 |
| 2. | Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 80 |

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 die folgenden Angaben enthalten müssen:

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Secukinumab (Cosentyx) wurde am 1. Juni 2015 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 20. Juni 2022 hat Cosentyx 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 11. Juli 2022, 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 Secukinumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (Juvenile Psoriasis-Arthritis, ≥ 6 Jahre) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. Oktober 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 Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen 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 Secukinumab nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Secukinumab (Cosentyx) gemäß Fachinformation

Cosentyx, allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), ist angezeigt für die Behandlung der aktiven juvenilen Psoriasis-Arthritis bei Patienten ab 6 Jahren, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 05.01.2023):

siehe neues zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit aktiven juvenilen Psoriasis-Arthritis, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Secukinumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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),

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

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 Anwendungsgebiet sind für die Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis sowohl Glukokortikoide als auch nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) und klassische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (cDMARDs; hier MTX) zugelassen.

Zur Behandlung der juvenilen Psoriasis-Arthritis (jPsA) bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die nur unzureichend auf NSAR und DMARDs angesprochen haben, ist konkret der TNF α -Inhibitor Etanercept zugelassen. Zur Behandlung der jPsA bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend angesprochen haben, ist darüber hinaus der JAK-Inhibitor Tofacitinib zugelassen.

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

zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegt ein Beschluss des G-BA zu Tofacitinib vom 3. März 2022 vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Für die Behandlung von Patienten ab 6 Jahren mit juveniler Psoriasis-Arthritis lässt sich zunächst feststellen, dass innerhalb der Indikation juvenile idiopathische Arthritis (JIA) verschiedene Erkrankungen unterschieden werden; die jPsA stellt eine dieser Unterformen dar, in der Regel ohne polyartikulären Verlauf.

Vor dem Hintergrund, dass die Diagnose einer JIA (darunter auch die der jPsA) in der Regel im Alter \leq 16 Jahre erfolgt und es sich bei der JIA (z.B. in Abgrenzung zur rheumatoiden Arthritis mit Diagnose im fortgeschrittenen Erwachsenenalter) um ein

eigenständiges Krankheitsbild handelt, sind insgesamt von dem hier zu bewertenden Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren umfasst – darunter Kinder, Jugendliche und auch Erwachsene mit entsprechender Diagnose der JIA im Kindes- oder Jugendalter.

Zur Behandlung der jPsA konnten keine Leitlinien identifiziert werden. Die deutsche Leitlinie zur juvenilen idiopathischen Arthritis (S2k-Leitlinie der DGKJ und GKJR aus 2019) berücksichtigt zwar in Teilen auch die jPsA, jedoch wird überwiegend auf Evidenz aus der polyartikulären JIA referenziert. In der Gesamtschau empfiehlt die Leitlinie zur Therapie der jPsA nach Versagen von (symptomatischen) NSAR und einem ggf. kurzzeitigen Einsatz von Glukokortikoiden den Einsatz von Methotrexat. Bei unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf cDMARDs spricht sich die Leitlinie für den Einsatz von TNF α -Inhibitoren aus. Zur Behandlung der aktiven juvenilen Psoriasis-Arthritis bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, bei denen DMARDs nur unzureichend angesprochen haben, ist derzeit nur der TNF α -Inhibitor Etanercept zugelassen. Derzeit ist bei unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit auf cDMARDs der Stellenwert von MTX in der Kombination mit einem TNF α -Inhibitor (hier Etanercept) nicht beurteilbar.

Der seit 2020 zugelassene JAK-Inhibitor Tofacitinib hat in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 3. März 2022 für das vorliegende Anwendungsgebiet keinen Zusatznutzen gezeigt, da keine geeigneten Daten vorgelegt wurden. Tofacitinib wird in der hier zu bewertenden Indikation derzeit noch nicht als in der Versorgung etabliert angesehen; auch ist derzeit das Nebenwirkungsprofil von JAK-Inhibitoren nicht abschließend beurteilbar.

Seitens des G-BA wird für die von der Zulassung umfassten Patientenpopulation mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie vorausgesetzt, dass diese Patienten für eine alleinige (symptomatische) konventionelle Therapie mit NSAR und/oder Glukokortikoiden nicht (mehr) in Frage kommen. Hiervon unbenommen sollte im Rahmen einer Schubtherapie der Einsatz von Glukokortikoiden (systemisch und/oder intraartikulär) grundsätzlich möglich sein.

Vor diesem Hintergrund erachtet der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßig. Im Rahmen einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe wird im vorliegenden Anwendungsgebiet für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit juveniler Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene DMARD-Therapie angesprochen haben, der Wirkstoff Etanercept als geeigneter Komparator für Patienten ab 6 Jahren angesehen.

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

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Secukinumab wie folgt bewertet:

Für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit aktiver juveniler Psoriasis-Arthritis, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese

nicht vertragen, ist der Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Insgesamt liegt für die zu betrachtende Zielpopulation weder für einen direkten, noch für einen indirekten Vergleich von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine geeignete Studie vor.

Der pharmazeutische Unternehmer verweist im Dossier auf die Zulassungsstudie CAIN457F2304. Es handelt sich dabei um eine Studie im Withdrawal-Design, die abweichend von der für Secukinumab zugelassenen Zielpopulation eine Patientenpopulation mit Therapieansprechen untersucht. So erhielten alle Patientinnen und Patienten der Studie initial eine Behandlung mit Secukinumab über 12 Wochen und nur Patientinnen und Patienten mit einem American College of Rheumatology (ACR)-30-Ansprechen nach der 12-wöchigen Secukinumab-Behandlung wurden in der zweiten Studienphase in die Secukinumab- bzw. Placebogruppe randomisiert. In der zweiten Studienphase wurde die Fortführung mit dem Absetzen der Secukinumab-Behandlung bei einer Patientenpopulation mit vorherigem Ansprechen auf Secukinumab verglichen. Vor diesem Hintergrund wurde auch kein indirekter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie angestrebt.

In der Gesamtschau liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor. Der Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Secukinumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), ist angezeigt für die Behandlung der aktiven juvenilen Psoriasis-Arthritis bei Patienten ab 6 Jahren, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt.

Für die zu betrachtende Zielpopulation liegt weder für einen direkten, noch für einen indirekten Vergleich von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine geeignete Studie vor.

Für die Bewertung des Zusatznutzens verweist der pharmazeutische Unternehmer auf die Zulassungsstudie CAIN457F2304 im randomisierten Withdrawal-Design. Aus dieser Studie lassen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zugrunde gelegt. Die Angaben beschränken sich auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten im Kindes- und Jugendalter. Die Berechnung des Umfangs der Zielpopulation ist in der Gesamtschau mit Unsicherheiten behaftet.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Cosentyx (Wirkstoff: Secukinumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. November 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Secukinumab ist durch in der Therapie mit juveniler Psoriasis-Arthritis erfahrene Ärztinnen und Ärzte vorgesehen.

2.4 Therapiekosten

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

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Das durchschnittliche Körpergewicht eines 6-jährigen Kindes liegt demnach bei 23,6 kg bei einer Durchschnittsgröße von 1,22 m. Das Durchschnittsgewicht einer 17-jährigen Person bei 67,0 kg und einer Durchschnittsgröße von

1,74 m. Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 0,9 m² für Kinder im Alter von 6 Jahren und 1,81 m² für 17-Jährige (Berechnung nach Du Bois 1916).

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung Therapie | der | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|----------------------------------|-----|--------------------------------------|--|-------------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Secukinumab | | kontinuierlich, 1 x monatlich | 12,0 | 1 | 12,0 |
| ggf. Methotrexat | | kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage | 52,1 | 1 | 52,1 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Therapie nach ärztlicher Maßgabe | | patientenindividuell unterschiedlich | | | |

Verbrauch:

| 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 | | | | | |
| Secukinumab | | | | | |
| | Patientinnen und Patienten unter 50 kg Körpergewicht | | | | |
| | 75 mg | 75 mg | 1 x 75 mg | 12,0 | 12,0 x 75 mg |
| | Patientinnen und Patienten über 50 kg Körpergewicht | | | | |
| | 150 mg | 150 mg | 1 x 150 mg | 12,0 | 12,0 x 150 mg |
| ggf. Methotrexat | | | | | |
| | Kinder und Jugendliche | | | | |
| | 10 - 30 mg/ m ² KOF = | 9 mg | 1 x 10 mg | 52,1 | 52,1 x 10 mg |
| | 9 mg – 54,3 mg | 55 mg | 3 x 15 mg + 1 x 10 mg | | 156,3 x 15 mg + 52,1 x 10 mg |
| | Erwachsene | | | | |
| | 7,5 mg | 7,5 mg | 1 x 7,5 mg | 52,1 | 52,1 x 7,5 mg |
| | - 25 mg ² | - 25 mg | - 1 x 15 mg + | | - 52,1 x 15 mg + |

² Gemäß Fachinformation sollte bei Erwachsenen eine Wochendosis von 25 mg Methotrexat im Allgemeinen nicht überschritten werden.

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|----------------------------------|--------------------------------------|--|---|---|--|
| | | | 1 x 10 mg | | 52,1 x 10 mg |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Therapie nach ärztlicher Maßgabe | patientenindividuell unterschiedlich | | | | |

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apotheken abgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Secukinumab 75 mg | 1 ILO | 406,37 € | 1,77 € | 0,00 € | 404,60 € |
| Secukinumab 150 mg | 6 ILO | 4 653,99 € | 1,77 € | 0,00 € | 4 652,22 € |
| Methotrexat 7,5 mg ³ | 30 TAB | 33,71 € | 1,77 € | 1,77 € | 30,17 € |
| Methotrexat 10 mg ³ | 30 TAB | 41,59 € | 1,77 € | 2,40 € | 37,42 € |
| Methotrexat 15 mg ³ | 30 TAB | 57,75 € | 1,77 € | 3,68 € | 52,30 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Therapie nach ärztlicher Maßgabe | patientenindividuell unterschiedlich | | | | |
| Abkürzungen: ILO = Injektionslösung, TAB = Tabletten | | | | | |

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 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

³ Festbetrag

über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Secukinumab eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

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

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 14. Juni 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 11. Juli 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Secukinumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 12. Juli 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Secukinumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. Oktober 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. Oktober 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. November 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 21. November 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 20. Dezember 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Januar 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|-----------------------------|--|--|
| Unterausschuss Arzneimittel | 7. Mai 2019 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| Unterausschuss Arzneimittel | 14. Juni 2022 | Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| AG § 35a | 16. November 2022 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 21. November 2022 | Durchführung der mündlichen Anhörung |
| AG § 35a | 30. November 2022 14. Dezember 2022 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 20. Dezember 2022 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 5. Januar 2023 | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL |

Berlin, den 5. Januar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Secukinumab (Neues Anwendungsgebiet: Juvenile Psoriasis-Arthritis, ≥ 6 Jahre)

Vom 5. Januar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. Januar 2023 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 15. Dezember 2022 (BAnz AT 03.02.2023 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Secukinumab gemäß dem Beschluss vom 5. Januar 2023 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Secukinumab

Beschluss vom: 5. Januar 2023

In Kraft getreten am: 5. Januar 2023

BAnz AT 15.02.2023 B4

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Juni 2022):

Cosentyx, allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), ist angezeigt für die Behandlung der aktiven juvenilen Psoriasis-Arthritis bei Patienten ab 6 Jahren, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. Januar 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit aktiver juveniler Psoriasis-Arthritis, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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

Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit aktiver juveniler Psoriasis-Arthritis, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen

Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit aktiver juveniler Psoriasis-Arthritis, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen

ca. 120 –180 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 Cosentyx (Wirkstoff: Secukinumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. November 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Secukinumab ist durch in der Therapie mit juveniler Psoriasis-Arthritis erfahrene Ärztinnen und Ärzte vorgesehen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit aktiver juveniler Psoriasis-Arthritis, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Secukinumab Monotherapie | |
| Secukinumab | 4 855,20 € - 9 304,44 € |
| Secukinumab in Kombination mit Methotrexat | |
| Secukinumab | 4 855,20 € - 9 304,44 € |
| Methotrexat | 52,40 € - 337,47 € |
| Gesamt | 4 920,19 € ⁴ - 9 641,91 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| Therapie nach ärztlicher Maßgabe | patientenindividuell unterschiedlich |

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

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Secukinumab eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Secukinumab für die Behandlung der juvenilen Psoriasis-Arthritis eingesetzt werden können:

Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit aktiver juveniler Psoriasis-Arthritis, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen

Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

⁴ Rechnerisch ergibt sich die Untergrenze der Gesamtspanne unter Berücksichtigung der Untergrenze von Methotrexat (oral) bei Kindern in Höhe von 64,99 €.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 5. Januar 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 5. Januar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Secukinumab
(neues Anwendungsgebiet: Juvenile Psoriasis-Arthritis, ≥ 6 Jahre)**

Vom 5. Januar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. Januar 2023 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 15. Dezember 2022 (BAnz AT 03.02.2023 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Secukinumab gemäß dem Beschluss vom 5. Januar 2023 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Secukinumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Juni 2022):

Cosentyx, allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), ist angezeigt für die Behandlung der aktiven juvenilen Psoriasis-Arthritis bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 5. Januar 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit aktiver juveniler Psoriasis-Arthritis, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Therapie nach ärztlicher Maßgabe

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

Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit aktiver juveniler Psoriasis-Arthritis, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen

Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Erläuterungen:

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



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

Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit aktiver juveniler Psoriasis-Arthritis, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen

ca. 120 bis 180 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 Cosentyx (Wirkstoff: Secukinumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. November 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Secukinumab ist durch in der Therapie mit juveniler Psoriasis-Arthritis erfahrene Ärztinnen und Ärzte vorgesehen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit aktiver juveniler Psoriasis-Arthritis, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient |
|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Secukinumab Monotherapie | |
| Secukinumab | 4 855,20 € – 9 304,44 € |
| Secukinumab in Kombination mit Methotrexat | |
| Secukinumab | 4 855,20 € – 9 304,44 € |
| Methotrexat | 52,40 € – 337,47 € |
| Gesamt | 4 920,19 € ¹ – 9 641,91 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| Therapie nach ärztlicher Maßgabe | patientenindividuell unterschiedlich |

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

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Secukinumab eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Secukinumab für die Behandlung der juvenilen Psoriasis-Arthritis eingesetzt werden können:

Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit aktiver juveniler Psoriasis-Arthritis, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen

Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 5. Januar 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 5. Januar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

¹ Rechnerisch ergibt sich die Untergrenze der Gesamtspanne unter Berücksichtigung der Untergrenze von Methotrexat (oral) bei Kindern in Höhe von 64,99 €.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 11. Juli 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Secukinumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 17. Oktober 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



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Secukinumab (Neues Anwendungsgebiet: juvenile Psoriasis-Arthritis, ≥ 6 Jahre)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Secukinumab
- **Handelsname:** Cosentyx
- **Therapeutisches Gebiet:** Juvenile Psoriasis-Arthritis (Hauterkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Novartis Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.07.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.10.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.11.2022
- **Beschlussfassung:** Anfang Januar 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-07-15-D-844)

Modul 1

(PDF 367,98 kB)

Modul 2

(PDF 587,30 kB)

Modul 3

(PDF 856,40 kB)

Modul 4

(PDF 933,67 kB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,17 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Secukinumab (Cosentyx)

Cosentyx, allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), ist angezeigt für die Behandlung der aktiven juvenilen

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Secukinumab (Neues Anwendungsgebiet: juvenile Psoriasis-Arthritis, ≥ 6 Jahre)
Psoriasis-Arthritis bei Patienten ab 6 Jahren, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren mit aktiver juveniler Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Secukinumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat:

- Therapie nach ärztlicher Maßgabe

Hinweise:

- *Der TNF-alpha-Antagonist Etanercept ist zugelassen zur Behandlung der juvenilen Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen.*
- *Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird der Wirkstoff Etanercept als geeigneter Komparator für Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren angesehen.*
- *Die Wahl des eingesetzten Komparators ist im Dossier zu begründen.*

Stand der Information: Mai 2022

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 17.10.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 457,42 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.11.2022
 - Mündliche Anhörung: 21.11.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 14.11.2022 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 und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

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

(Word 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 Ärztesgesellschaften 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 **07.11.2022** 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 - Secukinumab - 2022-07-15-D-844*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 21.11.2022 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 14.11.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Januar 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.06.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.12.2015 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.03.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.09.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.09.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.09.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.07.2022 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

Letzte Änderungen | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 21. November 2022 um 11:20 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

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 |
|---|---------------|
| Novartis Pharma GmbH | 04.11.2022 |
| Prof. Dr. Gerd Horneff, Direktor Zentrum Allgemeine Kinderheilkunde und Neonatologie, Asklepios Klinik Sankt Augustin GmbH | 31.10.2022 |
| Amgen GmbH | 04.11.2022 |
| Lilly Deutschland GmbH | 07.11.2022 |
| Prof. Dr. Kirsten Minden Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit SP Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin; Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin | 07.11.2022 |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V (vfa) | 07.11.2022 |

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 |
|---|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Novartis Pharma GmbH | | | | | | |
| Herr Dr. Wasmuth | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Frau Dr. Marx | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Herr Dr. Diwischek | ja | ja | ja | nein | nein | nein |
| Herr Dr. Peterlik | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Prof. Dr. Gerd Horneff, Direktor Zentrum Allgemeine Kinderheilkunde und Neonatologie, Asklepios Klinik Sankt Augustin GmbH | | | | | | |
| Herr Prof. Dr. Horneff | nein | nein | ja | ja | ja | nein |
| Amgen GmbH | | | | | | |
| Frau Feldhus | ja | nein | nein | nein | nein | nein |
| Frau Dr. Mentz | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Lilly Deutschland GmbH | | | | | | |
| Frau Maurer | ja | nein | nein | nein | nein | ja |
| Herr PD Dr. Dr. Schierholz | nein | ja | ja | nein | nein | ja |

| | | | | | | |
|---|------|------|------|------|------|------|
| Prof. Dr. Kirsten Minden, Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit SP Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin; Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin | | | | | | |
| Frau Prof. Dr. Minden | nein | ja | ja | ja | nein | nein |
| Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V (vfa) | | | | | | |
| Herr Bussilliat | ja | nein | nein | nein | nein | nein |

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

| | |
|-------------------|-----------------------------|
| Datum | 03. November 2022 |
| Stellungnahme zu | Secukinumab/Cosentyx® |
| Stellungnahme von | <i>Novartis Pharma GmbH</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Seit dem 20. Juni 2022 ist Secukinumab mit dem Handelsnamen Cosentyx® allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) zugelassen für die Behandlung der aktiven juvenilen Psoriasis-Arthritis bei Patienten ab 6 Jahren, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen.

Die Novartis Pharma GmbH hat am 11. Juli 2022 ein Dossier zur Nutzenbewertung von Secukinumab eingereicht. Am 15. Juli 2022 hat das Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V begonnen. Am 17. Oktober 2022 hat das IQWiG die Dossierbewertung zum Auftrag A22-68 als Bericht Nr. 1433 veröffentlicht.

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

- 1) Jahrestherapiekosten
 - Herstellerrabatt für wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt)
 - Kombinationstherapie mit Methotrexat
- 2) Berechnung der Größe der Zielpopulation –Patienten im Alter von 16 und 17 Jahren

Zusammenfassung

1) Jahrestherapiekosten: Die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde um die Kombinationsbehandlung mit Methotrexat ergänzt. Hier ist jedoch anzumerken, dass die Behandlung mit Methotrexat nicht regelhaft für alle Patienten anfällt. In der Darstellung der Jahrestherapiekosten wurde entsprechend der aktuellen Marktsituation kein Herstellerrabatt (Generikarabatt) abgezogen, da dieser nur anfällt, wenn er im ABDA-Artikelstamm der Lauer-Taxe aufgeführt wird.

2) Größe der Zielpopulation: Die ILAR-Kriterien definieren eine JIA als Erkrankung mit Beginn vor dem vollendeten 16. Lebensjahr. Die Einbeziehung von Personen im Alter von 16 und 17 Jahren in die Ermittlung der Inzidenz bringt daher eine Unsicherheit im Sinne einer möglichen Überschätzung mit sich. Für die Prävalenz und damit für die Ermittlung der Größe der GKV-Zielpopulation spielt dies keine relevante Rolle, da die Diagnose bereits vor dem vollendeten 16. Lebensjahr gestellt worden sein kann und die Patienten daher korrekt klassifiziert sind.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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) |
|-----------------|--|---|
| II.10, II.11 | <p>Anmerkung:</p> <p>Jahrestherapiekosten</p> <p><u>Herstellerrabatt für wirkstoffgleiche Arzneimittel</u></p> <p>Auf Seite II.11 merkt das IQWiG an, dass für Etanercept der Herstellerrabatt auf Basis des jeweiligen Festbetrags vernachlässigt wurde.</p> <p>Hierzu ist anzumerken, dass zwar für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (generische Festbetragsarzneimittel) gemäß § 130a Abs. 3b SGB V ein Herstellerabschlag in Höhe von 10 % (Generikarabatt) anfällt. Entsprechend der aktuellen Marktsituation wird dieser Rabatt jedoch nur abgezogen, wenn er im ABDA-Artikelstamm der Lauer-Taxe aufgeführt wird. Dies ist für Etanercept nicht der Fall. Deshalb ist in diesem Fall kein Generikarabatt zu berücksichtigen.</p> <p><u>Kombinationsbehandlung mit Methotrexat:</u></p> <p>Weiterhin gibt das IQWiG auf Seite II.10 des Bewertungsberichts an, dass die Darstellung der Kosten von Methotrexat als potenzielle Kombinationstherapie zu Secukinumab vernachlässigt wurden.</p> | Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Hierzu ist anzumerken, dass die Kombinationstherapie nicht regelhaft für alle Patienten anfällt und daher nicht für die gesamte Zielpopulation zu berücksichtigen ist. Die Jahrestherapiekosten für die Kombinationsbehandlung von Secukinumab mit Methotrexat werden aber mit der Stellungnahme ergänzt (s. Anhang, Tabelle 1).</p> <p><i>Arzneimittelkosten</i></p> <p>Die Berechnung der Kosten für die Kombinationstherapie mit Methotrexat erfolgt auf Basis von Methotrexat-Tabletten. Der Wirkstoff kann auch als Injektionslösung (Fertigspritze) verabreicht werden. Die Behandlung mit Tabletten stellt aber die wirtschaftlichere Therapie dar und es wird davon ausgegangen, dass für Kinder im Alter ab 6 Jahren in der Regel eine Tabletteneinnahme möglich ist.</p> <p>Die Erhaltungsdosis ist patientenindividuell und liegt bei 10 bis 15 mg/m² Körperoberfläche pro Woche (1). Unter der Annahme von 365 Tagen pro Jahr und sieben Tagen pro Woche wird von 52,14 Behandlungen pro Patient und Jahr ausgegangen.</p> <p>Die Körperoberfläche für Kinder im Alter von 6 Jahren liegt bei etwa 0,90 m² (berechnet nach DuBois bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 23,6 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 122 cm (2)), die Körperoberfläche für Jugendliche im Alter von 17 Jahren liegt bei etwa 1,81 m² (berechnet nach</p> | |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>DuBois bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 67,0 kg und einer durchschnittlichen Körpergröße von 174 cm (2)). Bei einer minimalen Dosis von 10 mg/m² Körperoberfläche und einer Körperoberfläche von 0,90 m² ergibt sich eine untere Dosisgrenze von 9,00 mg. Bei einer maximalen Dosis von 15 mg/m² Körperoberfläche und einer Körperoberfläche von 1,81 m² ergibt sich eine obere Dosisgrenze von 27,15 mg pro Gabe. Methotrexat ist als Tabletten in den Wirkstärken 2,5 mg, 7,5 mg und 10 mg verfügbar. Als Verbrauch an Tabletten pro Behandlungstag werden demnach 1 × 7,5 mg für die untere Grenze und 1 × 27,5 mg (2 × 10 mg plus 1 × 7,5 mg) für die obere Grenze der Spanne angesetzt.</p> <p>Die Arzneimittelkosten werden basierend auf dem Festbetrag berechnet. Dieser liegt bei</p> <ul style="list-style-type: none">• 33,71 Euro für 30 Tabletten à 7,5 mg;• 41,59 Euro für 30 Tabletten à 10 mg;• 57,75 Euro für 30 Tabletten à 15 mg. <p>Unter Abzug des Apothekenrabatts nach § 130 SGB V in Höhe von 1,77 € pro Packung ergeben sich folgende Kosten pro Packung:</p> <ul style="list-style-type: none">• 31,94 Euro für 30 Tabletten à 7,5 mg; | |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • 39,82 Euro für 30 Tabletten à 10 mg; • 55,98 Euro für 30 Tabletten à 15 mg. <p>Der Generikarabatt in Höhe von 10 % ist nicht zu berücksichtigen. Dieser wird entsprechend der aktuellen Marktsituation nur abgezogen, wenn er im ABDA-Artikelstamm der Lauer-Taxe aufgeführt wird. Dies ist für Methotrexat nicht der Fall (3).</p> <p>Für die untere Grenze der Arzneimittelkosten ergibt sich daher ein Verbrauch von 1,74 Packungen zu 7,5 mg (52,14 Behandlungen / 30 Tabletten pro Packung). Dies entspricht 55,58 Euro Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr.</p> <p>Für die obere Grenze der Arzneimittelkosten ergibt sich ein Verbrauch von je 2×1,74 Packungen zu 10 mg und 1,74 Packungen zu 7,5 mg. Dies entspricht 194,15 Euro Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr.</p> <p><i>Zusätzliche GKV-Kosten</i></p> <p>Bei einer Therapie mit Methotrexat-Tabletten soll laut Fachinformation eine monatliche Messung des MTX-Blutspiegels erfolgen (1). Zudem muss eine ständige Kontrolle des Blutbildes (Differentialblutbild), einschließlich der Thrombozyten- und Leukozytenzahl erfolgen. Leberfunktionsprüfungen (Kontrolle der leberbezogenen Enzyme im Serum und Bilirubin) und</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> |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Seite, Zeile | <p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | |
|---|---|---|-----------------------------|---|------|--|------|--|
| <p>Nierenfunktionsprüfungen (Kontrolle der Nierenfunktion) sowie Urinuntersuchungen (Beobachtung auf Hydratation und Urinalkalisation) sollten in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden. Die genannten Kontrolluntersuchungen sollten monatlich durchgeführt werden. Somit fallen während der Erhaltungstherapie jeweils zwölf Untersuchungen an. Folgende Kosten ergeben sich daraus pro Untersuchung:</p> <table border="1" data-bbox="288 826 1173 1350"> <thead> <tr> <th data-bbox="288 826 898 903">Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</th> <th data-bbox="898 826 1173 903">Kosten pro Leistung in Euro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="288 903 898 1171"> <u>Beobachtung auf Hydratation und Urinalkalisation (Urinkontrolle):</u> Harnstreifentest auf mind. fünf der folgenden Parameter: Eiweiß, Glukose, Erythrozyten, Leukozyten, Nitrit, pH-Wert, spez. Gewicht, Ketonkörper ggf. einschließlich Kontrolle auf Ascorbinsäure einschließlich visueller oder apparativer Auswertung (EBM-GOP: 32033) </td> <td data-bbox="898 903 1173 1171">0,50</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1171 898 1350"> <u>Messung des MTX-Blutspiegels:</u> Quantitative Bestimmung eines Arzneimittels in einem Körpermaterial mittels trägergebundener Reagenzien und apparativer Messung (EBM-GOP: 32055) </td> <td data-bbox="898 1171 1173 1350">2,05</td> </tr> </tbody> </table> | | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Kosten pro Leistung in Euro | <u>Beobachtung auf Hydratation und Urinalkalisation (Urinkontrolle):</u> Harnstreifentest auf mind. fünf der folgenden Parameter: Eiweiß, Glukose, Erythrozyten, Leukozyten, Nitrit, pH-Wert, spez. Gewicht, Ketonkörper ggf. einschließlich Kontrolle auf Ascorbinsäure einschließlich visueller oder apparativer Auswertung (EBM-GOP: 32033) | 0,50 | <u>Messung des MTX-Blutspiegels:</u> Quantitative Bestimmung eines Arzneimittels in einem Körpermaterial mittels trägergebundener Reagenzien und apparativer Messung (EBM-GOP: 32055) | 2,05 | |
| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Kosten pro Leistung in Euro | | | | | | | |
| <u>Beobachtung auf Hydratation und Urinalkalisation (Urinkontrolle):</u> Harnstreifentest auf mind. fünf der folgenden Parameter: Eiweiß, Glukose, Erythrozyten, Leukozyten, Nitrit, pH-Wert, spez. Gewicht, Ketonkörper ggf. einschließlich Kontrolle auf Ascorbinsäure einschließlich visueller oder apparativer Auswertung (EBM-GOP: 32033) | 0,50 | | | | | | | |
| <u>Messung des MTX-Blutspiegels:</u> Quantitative Bestimmung eines Arzneimittels in einem Körpermaterial mittels trägergebundener Reagenzien und apparativer Messung (EBM-GOP: 32055) | 2,05 | | | | | | | |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | |
|---|--|---|------|---|--|---|------------------------------------|--|--------------------------|--|
| | <table border="1"> <tr> <td data-bbox="293 533 898 735"> <u>Kontrolle des Blutbildes (Differentialblutbild) einschließlich der Thrombozyten- und Leukozytenzahl:</u> Mikroskopische Differenzierung und Beurteilung aller korpuskulären Bestandteile des gefärbten Blutausriches (EBM-GOP: 32051) </td> <td data-bbox="898 533 1169 735">0,40</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 735 898 1011"> <u>Kontrolle der leberbezogenen Enzyme und Bilirubin:</u> GOT (EBM-GOP: 32069) GPT (EBM-GOP: 32070) AP (EBM-GOP: 32068) Bilirubin (Bilirubin gesamt – EBM-GOP: 32058) </td> <td data-bbox="898 735 1169 1011"> 0,25 0,25 0,25 0,25 Summe: 1,00 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1011 898 1225"> <u>Kontrolle der Nierenfunktion:</u> Serumkreatinin (Kreatinin, enzymatisch – EBM-GOP: 32067) Serumharnstoff (EBM-GOP: 32065) </td> <td data-bbox="898 1011 1169 1225"> 0,40 0,25 Summe: 0,65 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1225 898 1313"></td> <td data-bbox="898 1225 1169 1313">Gesamtsumme: 4,60</td> </tr> </table> | <u>Kontrolle des Blutbildes (Differentialblutbild) einschließlich der Thrombozyten- und Leukozytenzahl:</u> Mikroskopische Differenzierung und Beurteilung aller korpuskulären Bestandteile des gefärbten Blutausriches (EBM-GOP: 32051) | 0,40 | <u>Kontrolle der leberbezogenen Enzyme und Bilirubin:</u> GOT (EBM-GOP: 32069) GPT (EBM-GOP: 32070) AP (EBM-GOP: 32068) Bilirubin (Bilirubin gesamt – EBM-GOP: 32058) | 0,25 0,25 0,25 0,25 Summe: 1,00 | <u>Kontrolle der Nierenfunktion:</u> Serumkreatinin (Kreatinin, enzymatisch – EBM-GOP: 32067) Serumharnstoff (EBM-GOP: 32065) | 0,40 0,25 Summe: 0,65 | | Gesamtsumme: 4,60 | |
| <u>Kontrolle des Blutbildes (Differentialblutbild) einschließlich der Thrombozyten- und Leukozytenzahl:</u> Mikroskopische Differenzierung und Beurteilung aller korpuskulären Bestandteile des gefärbten Blutausriches (EBM-GOP: 32051) | 0,40 | | | | | | | | | |
| <u>Kontrolle der leberbezogenen Enzyme und Bilirubin:</u> GOT (EBM-GOP: 32069) GPT (EBM-GOP: 32070) AP (EBM-GOP: 32068) Bilirubin (Bilirubin gesamt – EBM-GOP: 32058) | 0,25 0,25 0,25 0,25 Summe: 1,00 | | | | | | | | | |
| <u>Kontrolle der Nierenfunktion:</u> Serumkreatinin (Kreatinin, enzymatisch – EBM-GOP: 32067) Serumharnstoff (EBM-GOP: 32065) | 0,40 0,25 Summe: 0,65 | | | | | | | | | |
| | Gesamtsumme: 4,60 | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Die Kosten für die zusätzlichen GKV-Leistungen belaufen sich demnach pro Untersuchung auf 4,60 Euro. Daraus ergeben sich bei einer Untersuchungsfrequenz von einmal im Monat pro Jahr und Patient 55,20 Euro.</p> <p>Somit ergeben sich für die Behandlung mit Methotrexat insgesamt pro Patient und Jahr:</p> <ul style="list-style-type: none">• Arzneimittelkosten von 55,58 Euro bis 194,15 Euro;• GKV-Zusatzkosten von 55,20 Euro. <p>Die Jahrestherapiekosten insgesamt betragen für eine Kombinationsbehandlung mit Methotrexat somit:</p> <ul style="list-style-type: none">• 110,78 Euro bis 249,35 Euro pro Patient; zzgl. der Kosten für die Behandlung mit Secukinumab (s. Anhang, Tabelle 1) <p>Hierbei wird darauf hingewiesen, dass die Kombinationstherapie nicht für die gesamte Zielpopulation eingesetzt wird. Der Anteil der Patienten, der eine Kombinationstherapie erhält, ist unklar.</p> <p>Für die Berechnungen der Jahrestherapiekosten wurden Arzneimittelpreise und Zusatzkosten mit gleichem Stand wie im</p> | |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|--|
| | <p>eingereichten Dossier verwendet, basierend auf der Lauer-Taxe mit Stand 1. Juli 2022 (3) bzw. dem EBM-Katalog 3. Quartal 2022 (4).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Für die Ermittlung der Arzneimittelkosten entfällt die Berücksichtigung des Herstellerrabatts für wirkstoffgleiche Arzneimittel. Die Jahrestherapiekosten berücksichtigen die Kombinationstherapie mit Methotrexat. Diese fällt jedoch nur für einen unklaren Teil der Zielpopulation an.</p> | |
| II.8 | <p>Anmerkung: Größe der Zielpopulation Auf Seite II.8 des Bewertungsberichts merkt das IQWiG an, dass die Berechnung der Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet ist, da die Herleitung auch Personen im Alter von 16 und 17 Jahren einschließt. Die JIA-Diagnose kann aber nur für Patienten vor dem vollendeten 16. Lebensjahr gestellt werden. Es ist korrekt, dass die ILAR-Klassifikationskriterien nur eine Erkrankung vor dem vollendeten 16. Lebensjahr als JIA einstufen. Demnach kann die im Dossier hergeleitete Inzidenz der JIA überschätzt sein, da Patienten mit einer Neudiagnose im Alter von</p> | <p>Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zugrunde gelegt. Die Angaben beschränken sich auf die Anzahl an Patientinnen und Patienten im Kindes- und Jugendalter. Die Berechnung des Umfangs der Zielpopulation ist in der Gesamtschau mit Unsicherheiten behaftet.</p> |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>16 oder 17 Jahren streng genommen nicht den ILAR-Klassifikationskriterien entsprechen.</p> <p>Auf die Prävalenz hat die Einbeziehung von Personen im Alter von 16 und 17 Jahren hingegen kaum einen Einfluss, da die Diagnose hier bereits zu einem früheren Zeitpunkt (also vor dem vollendeten 16. Lebensjahr) gestellt worden sein konnte. Die im Dossier ermittelte Größe der GKV-Zielpopulation basiert auf den Angaben zur Prävalenz, daher ist die Einbeziehung von Personen im Alter von 16 und 17 Jahren in diesem Fall korrekt und führt zu keiner substantziellen Verzerrung der Zahl prävalenter Patienten insgesamt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Einbeziehung von Personen im Alter von 16 und 17 Jahren hat keinen relevanten Effekt auf die Ermittlung der Größe der Zielpopulation auf der Basis von Prävalenzraten.</p> | |

Anhang

Tabelle 1: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € ^a | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^a |
|---|---|--|---|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel^b | | | | | |
| Monotherapie | | | | | |
| Secukinumab 75 mg (Cosentyx [®]) | Zielpopulation < 50 kg | 4.855,20 | 0 | 0 | 4.855,20 |
| Secukinumab 150 mg (Cosentyx [®]) | Zielpopulation ≥ 50 kg | 9.304,44 | 0 | 0 | 9.304,44 |
| Kombinationstherapie mit Methotrexat | | | | | |
| Secukinumab 75 mg (Cosentyx [®]) Methotrexat 7,5 mg (z. B. MTX Hexal) | Zielpopulation < 50 kg | 4.855,20 55,58 Summe: 4.910,78 | 0 55,20 Summe: 55,20 | 0 | 4.855,20 110,78 Summe: 4.965,98 |
| Secukinumab 150 mg (Cosentyx [®]) Methotrexat 10 mg/15 mg (z. B. MTX Hexal) | Zielpopulation ≥ 50 kg | 9.304,44 194,15 Summe: 9.498,59 | 0 55,20 Summe: 55,20 | 0 | 9.304,44 249,35 Summe: 9.553,79 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapien | | | | | |
| Etanercept 0,4 mg/kg (z. B. Enbrel [®]) | Zielpopulation, zweimal wöchentliche Gabe | 12.416,08 | 209,35 | 0 | 12.625,43 |
| Etanercept 25 mg (1 × 25 mg) (z. B. Enbrel [®]) | Zielpopulation, zweimal wöchentliche Gabe | 12.416,08 | 209,35 | 0 | 12.625,43 |
| Etanercept 0,8 mg/kg (z. B. Enbrel [®]) | Zielpopulation, einmal wöchentliche Gabe | 12.416,08 | 209,35 | 0 | 12.625,43 |
| Etanercept 50 mg (1 × 50 mg) (z. B. Enbrel [®]) | Zielpopulation, einmal wöchentliche Gabe | 12.416,08 | 209,35 | 0 | 12.625,43 |
| a: Sämtliche Berechnungen in Abschnitt 3.3 wurden mit Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur vereinfachten Darstellung im Dossier werden die Zahlen jedoch nur mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt. | | | | | |

Literaturverzeichnis

1. Hexal. Fachinformation MTX HEXAL Tabletten (Stand: 03/2022). 2022.
2. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE-Bund). Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht. 2018. Abrufbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=21129623&p_sprache=D&p_help=4&p_indnr=223&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=; abgerufen am 27.10.2022.
3. Lauer Fischer GmbH. Lauer-Taxe Online (Stand: 01.07.2022). 2022. Abrufbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>; abgerufen am 18.10.2022.
4. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 3. Quartal 2022). 2022. Abrufbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3_Quartal_2022.pdf; abgerufen am 05.07.2022.

5.2 Stellungnahme von Prof. Dr. Gerd Horneff, Direktor Zentrum Allgemeine Kinderheilkunde und Neonatologie, Asklepios Klinik Sankt Augustin GmbH

| | |
|-------------------|--|
| Datum | << 27.Oktober 2022>> |
| Stellungnahme zu | << Secukinumab>> |
| Stellungnahme von | << <i>Prof. Dr. Gerd Horneff, Kinderrheumazentrum Sankt Augustin, Asklepios Klinik Sankt Augustin</i> >> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Gerd Horneff

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Juvenile Psoriasisarthritis (jPsA). Die Diagnose der jPSA wird anhand der ILAR-Kriterien gestellt.</p> <p>Vorliegen von (1) Arthritis und Psoriasis oder (2) Arthritis und zumindest 2 der Kriterien (A) Dactylitis, (B) Nagelbefall (spotting or onycholysis) oder (C) Psoriasis bei einem erstgradigen Verwandten. Zubeachten sind zudem Ausschlusskriterien (Vorliegen von Rheumafaktoren, HLA-B27 in einem Jungen Alter > 6 Jahre bei Erkrankungsbeginn, Fam. Anamnese für Spondylarthropathien, systemische Arthritis) (1). Mit ca. 3-5 % aller an einer JIA erkrankten Kinder ist die jPSA die seltenste JIA Kategorie (2)</p> <p>Die Therapie der Psoriasisarthritis erfolgt symptomatisch mit NSAR und intraartikulären Steroidinjektionen, bei Vorliegen eines polyartikulären Befalls in Analogie zur JIA-Polyarthritis. Dies ist dadurch abgesichert, dass sich idR. der Zulassungstext auf die polyartikuläre JIA bezieht und nicht auf die Polyarthritis als definierte JIA-Kategorie.</p> <p>Wenngleich keine Doppelblindstudien zum Einsatz von Methotrexat gibt, ist dies das DMARD der ersten Wahl (3, AWMF S2-Leitlinien JIA und Pso).</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |
| <p>Die Prognose der jPsA ist im Vergleich zur Prognose bei anderen JOA.— Kategorien als schlechter zu bewerten. So ergab eine skandinavische Langzeituntersuchung nach 7 Jahren eine anhaltend Krankheitsaktivität bei 54% der jPsA Patienten (4), im gleichen Kollektiv ergab sich nach 18 Jahren eine anhaltend aktive Erkrankung bei 54% (5).</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. Gerd Horneff

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Nur Patienten der JIA Kategorien Enthesitis.-assoziierte Arthritis (anhaltende Aktivität 66%) und Rheumafaktor-positive Polyarthritits (anhaltende Aktivität 60%) waren schlechter. Diese Beobachtung spiegelt die vergleichsweise schlechtere aktuelle Behandlungsmöglichkeit wider.</p> | |
| <p>Nach Versagen dieser genannten Therapie ist Etanercept für die Anwendung bei der juvenile Psoriasisarthritis ab einem Alter von 12 Jahren gezielt zugelassen. Daneben ist Tofacitinib seit kurzer Zeit ab einem Alter von 2 Jahren zugelassen für Patienten „die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben“. Zu bemerken ist hier eine formale Zulassung eines Arzneimittels nach Anwendung eine formal nicht zugelassen Arzneimittels (gemeint ist Methotrexat).</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |
| <p>Die Zulassung von Etanercept zur Anwendung bei der jPsA erfolgt nach Durchführung einer offenen Studie (6). Ein Plazebo-behandelte Kontrollgruppe wurde aus ethischen Gründen abgelehnt, da das Arzneimittel in der Indikation für Erwachsenen als wirksam nachgewiesen wurde. Nach einer Therapie von 12 Wochen ergab sich eine Effektivität nach den ACR30/50/70/90 Kriterien von 93.1%/86,2%/44,8%/14,3%.</p> <p>Tofacitinib ist seit Ende 2021 für die jPsA zugelassen. Die Studie zur Wirksamkeit erfolgte im pädiatrischen withdrawal-Design (7). In der ersten offenen Studienphase zeigte sich nach 12 Wochen ein ACR30 Ansprechen bei 83,3% und nach 16 Wochen bei 93,75%. Das Ansprechen nach ACR50 war 77,8% bzw. 87,5% und nach ACR 70 war 44,4 bzw. 56,25%.</p> <p>Ein Vergleich dieser Daten mit den der JUNIPERA-Studie mit Secukinumab zeigt in der offen Studienphase 1 nach 12 Wochen ein Ansprechen nach den ACR30 Kriterien bei 96,9%.</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. Gerd Horneff

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|-------|--------|--------|-------|----------------------|-------|-------|-------|--------|-----------------------|-------|-------|-------|--|-----------------------|--------|-------|--------|--|--|
| <p>Daten zum ACR50/70/90 stehen mir nur für die gesamte Studienpopulation zur Verfügung unter Einschluss der ERA-JIA Patienten zur Verfügung. Hier zeigte sich ein ACR30/50/70/90 Ansprechen bei 87,2/83,7/67,4/38,4%. Aus der Tatsache, dass das ACR30 Ansprechen der jPSA Patienten mit 96,6% sogar höher war als das ACR30 Ansprechen der Gesamtgruppe kann geschlossen werden, dass jPSA Patienten ein eher besseres Ansprechen zeigten als ERA-JIA Patienten.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Doppelblind-kontrollierte Head-To-Head Studien</p> <p>Aufgrund der viel geringeren Anzahl von Patienten mit einer JIA (in Deutschland wahrscheinlich 15.000 Patienten) im Vergleich zur Anzahl von Patienten mit rheumatoider Arthritis (ca. 1.000.000 Patienten) oder Spondylarthritis (ca. 500.000 Patienten) ist das Instrument der doppelblind-kontrollierte Head-To-Head Studie mit einer zweckmäßigen Vergleichssubstanz nicht anwendbar. Die statistisch notwendige Anzahl von Patienten lässt sich nicht oder allenfalls mit größter Mühe über einen Zeitraum von vielen Jahren rekrutieren.</p> <p>Somit muss zum Vergleich eine andere Datenquelle herangezogen werden. Dies kann realistisch nur durch Vergleiche der Ergebnisse der Zulassungsstudien erfolgen.</p> | <p>Insgesamt liegt für die zu betrachtende Zielpopulation weder für einen direkten, noch für einen indirekten Vergleich von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine geeignete Studie vor.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Der Vergleich der Ansprechraten der 3 zur Verfügung stehenden Therapieoptionen Etanercept, Tofacitinib und Secukinumab zeigt bei der Secukinumabkohorte ein zumindest vergleichbar hohes Ansprechen:</p> <table border="1" data-bbox="165 1153 1144 1361"> <thead> <tr> <th></th> <th>ACR30</th> <th>ACR50</th> <th>ACR70</th> <th>ACR90</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Etanercept 12 Wochen</td> <td>93,1%</td> <td>86,2%</td> <td>44,8%</td> <td>14,3%.</td> </tr> <tr> <td>Tofacitinib 12 Wochen</td> <td>83,3%</td> <td>77,8%</td> <td>44,4%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Tofacitinib 16 Wochen</td> <td>93,75%</td> <td>87,5%</td> <td>56,25%</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | | ACR30 | ACR50 | ACR70 | ACR90 | Etanercept 12 Wochen | 93,1% | 86,2% | 44,8% | 14,3%. | Tofacitinib 12 Wochen | 83,3% | 77,8% | 44,4% | | Tofacitinib 16 Wochen | 93,75% | 87,5% | 56,25% | | |
| | ACR30 | ACR50 | ACR70 | ACR90 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Etanercept 12 Wochen | 93,1% | 86,2% | 44,8% | 14,3%. | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tofacitinib 12 Wochen | 83,3% | 77,8% | 44,4% | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tofacitinib 16 Wochen | 93,75% | 87,5% | 56,25% | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: Prof. Dr. Gerd Horneff

| Allgemeine Anmerkung | | | | | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|------------|-------------|-------------|---------|---|------------|-------------|-------------|---------|------|----|------|----------|------|----|----|-----|----|----|----|--|
| Secukinumab 12 Wochen | 96,9% | (83,7%) | (67,4%) | (38,4%) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Demnach sind Etanercept als auch Tofacitinib zweckmäßige Vergleichstherapien.</p> <p>Da in keinem Fall davon ausgegangen werden kann, dass eine der Therapien bei allen Patienten zum Erfolg führt, entweder keine ausreichende Effektivität zeigt oder eine Unverträglichkeit besteht, sind ärztlicherseits Therapiealternativen zu fordern.</p> <p>Die aktuelle Zulassungssituation gebrochen auf das Alter zeigt hier einen Mangel an therapeutischen Alternativen:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Alter (Jahre)</th> <th>Etanercept</th> <th>Tofacitinib</th> <th>Secukinumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2 - < 6</td> <td>nein</td> <td>Ja</td> <td>nein</td> </tr> <tr> <td>6 - < 12</td> <td>nein</td> <td>Ja</td> <td>Ja</td> </tr> <tr> <td>>12</td> <td>ja</td> <td>ja</td> <td>Ja</td> </tr> </tbody> </table> <p>Es liegt in der ärztlichen Verantwortung ein ausreichend großes Therapieangebot zu fordern.</p> | | | | | Alter (Jahre) | Etanercept | Tofacitinib | Secukinumab | 2 - < 6 | nein | Ja | nein | 6 - < 12 | nein | Ja | Ja | >12 | ja | ja | Ja | |
| Alter (Jahre) | Etanercept | Tofacitinib | Secukinumab | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 - < 6 | nein | Ja | nein | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 - < 12 | nein | Ja | Ja | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| >12 | ja | ja | Ja | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Gerd Horneff

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|--|
| | <p>Anmerkung: Zu Seite I.6. „Insgesamt liegen für die Bewertung von Secukinumab allein oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung der aktiven juvenilen Psoriasis-Arthritis bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen, keine Daten vor.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Es liegen indirekte Daten vor. Es fehlen head-to-head Studien. Diese können aufgrund der Seltenheit der jPsA nicht durchgeführt werden.</p> | <p>Für die zu betrachtende Zielpopulation liegt weder für einen direkten, noch für einen indirekten Vergleich von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine geeignete Studie vor.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens verweist der pharmazeutische Unternehmer auf die Zulassungsstudie CAIN457F2304 im randomisierten Withdrawal-Design. Aus dieser Studie lassen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.</p> <p>In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. Gerd Horneff

| 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>Anmerkung: Zu Seite I.6. „Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Der Zusatznutzen ergibt sich aus dem indirekten Vergleich der Therapieergebnisse der offenen Studienphasen der drei Studien bei der jPsA mit Etanercept, Tofacitinib und Secukinumab. Der Zusatznutzen ergibt sich zudem aus der Tatsache, dass nicht bei allen Patienten mit jPsA ein ausreichendes Ansprechen einer Therapie mit vorherigen Therapieoptionen ergibt. Zudem ist Etanercept erst ab einem Alter von 12 Jahren zugelassen. Ein medizinischer zusätzlicher Nutzen lässt sich zudem durch die selteneren Applikationen durch Spritzen im Vergleich zur Anwendung von Etanercept darstellen, insbesondere für Kinder.</p> | |

Literaturverzeichnis

- 1 Petty RE, Southwood TR et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;3:390-2
- 2 Daten Kerndokumentation 2020, Deutsches Rheumaforschungszentrum
- 3 [https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-20l_S2k_Juvenile_Idiopathische_Arthritis_2020-10.pdf \(awmf.org\)](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-20l_S2k_Juvenile_Idiopathische_Arthritis_2020-10.pdf)
- 4 Nordal E, Zak M, Aalto K, Berntson L, Fasth A, Herlin T, Lahdenne P, Nielsen S, Straume B, Rygg M; Nordic Study Group of Pediatric Rheumatology. Ongoing disease activity and changing categories in a long-term nordic cohort study of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011 Sep;63(9):2809-18. doi: 10.1002/art.30426. PMID: 21560116
- 5 Glerup M, Rypdal V, Arnstad ED, Ekelund M, Peltoniemi S, Aalto K, Rygg M, Toftedal P, Nielsen S, Fasth A, Berntson L, Nordal E, Herlin T; Nordic Study Group of Pediatric Rheumatology. Long-Term Outcomes in Juvenile Idiopathic Arthritis: Eighteen Years of Follow-Up in the Population-Based Nordic Juvenile Idiopathic Arthritis Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Apr;72(4):507-516. doi: 10.1002/acr.23853. PMID: 30762291.
- 6 Horneff G, Burgos-Vargas R, Constantin T, et al. Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1114-1122. doi:10.1136/annrheumdis-2012-203046
- 7 Ruperto N, Brunner HI, Synoverska O, Ting TV, Mendoza CA, Spindler A, Vyzhga Y, Marzan K, Grebenkina L, Tirosh I, Imundo L, Jerath R, Kingsbury DJ, Sozeri B, Vora SS, Prahalad S, Zholobova E, Butbul Aviel Y, Chasnyk V, Lerman M, Nanda K, Schmeling H, Tory H, Uziel Y, Viola DO, Posner HB, Kanik KS, Wouters A, Chang C, Zhang R, Lazariciu I, Hsu MA, Suehiro RM, Martini A, Lovell DJ; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial. *Lancet*. 2021 Nov 27;398(10315):1984-1996. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01255-1. Epub 2021 Nov 9. PMID: 34767764.

5.3 Stellungnahme der Amgen GmbH

| | |
|-------------------|-------------------------|
| Datum | 04.11.2022 |
| Stellungnahme zu | Secukinumab / Cosentyx® |
| Stellungnahme von | Amgen GmbH |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung A22-68 des Wirkstoffs Secukinumab (Cosentyx®) empfiehlt das IQWiG keinen Zusatznutzen aufgrund ungeeigneter Daten. Die vom Hersteller eingereichten Daten aus der placebokontrollierten Zulassungsstudie zu Secukinumab bei Patientinnen und Patienten mit juveniler Psoriasis Arthritis werden in der Nutzenbewertung daher nicht dargestellt.</p> <p>Nach Auffassung von Amgen wäre es für die Dossierbewertung durch das IQWiG wünschenswert, wenn Informationen zu patientenrelevanten Endpunkten aus randomisierten kontrollierten Studien, d. h. dem höchstmöglichen Evidenzniveau, berücksichtigt werden. Zudem wurde diese Evidenz von den regulatorischen Behörden akzeptiert und zur Zulassung herangezogen. Insbesondere in Indikationen, in denen nur wenige Therapiealternativen vorhanden sind, muss dies berücksichtigt werden. Secukinumab ist eine von wenigen Therapieoptionen für Kinder und Jugendliche mit Psoriasis-Arthritis, die auf eine konventionelle Behandlung unzureichend angesprochen haben. Eine randomisierte, placebokontrollierte Studie sollte in diesem Fall als best-verfügbare Evidenz herangezogen und die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten in der Nutzenbewertung des IQWiG dargestellt und beurteilt werden.</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

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) |
|-----------------|--|---|
| | Anmerkung: - Vorgeschlagene Änderung: - | |
| | Anmerkung: - Vorgeschlagene Änderung: - | |

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

| | |
|-------------------|---|
| Datum | 07.11.2022 |
| Stellungnahme zu | Secukinumab (Cosentyx®), Juvenile Psoriasis-Arthritis, ab 6 Jahre IQWiG-Berichte – Nr. 1433 (Auftrag A22-68; Version 1.0; Stand: 10.10.2022) |
| Stellungnahme von | Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Am 17.10.2022 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für Secukinumab (Cosentyx®) bei juveniler Psoriasis-Arthritis, ab 6 Jahren (1).</p> <p>Das IQWiG und der pharmazeutische Unternehmer (pU) sind sich einig, dass bei der Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) identifiziert werden konnte, die einen direkten Vergleich von Secukinumab gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe ermöglicht. Des Weiteren wurde auf die Durchführung eines indirekten Vergleichs einschl. der Recherche nach Fremdstudien aufgrund der Besonderheiten des Designs der Zulassungsstudie verzichtet. Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzen von Secukinumab allein oder in Kombination mit Methotrexat ggü. einer Therapie nach ärztlichen Maßgabe zur Behandlung der aktiven juvenilen Psoriasis-Arthritis bei Patient:innen ab 6 Jahren, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen, liegen somit keine Daten vor.</p> <p>Das IQWiG kommt zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p> <p>Lilly nimmt als Zulassungsinhaber von Baricitinib (Olumiant®) (2) nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Secukinumab (Cosentyx®) (1).</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>juvenile Psoriasis-Arthritis als chronische Krankheit im Kindesalter</p> <p>Es ist anzumerken, dass die Bewertung des IQWiG für diese pädiatrische Indikationserweiterung bei einer seltenen Erkrankung im Widerspruch zur Intention des Gesetzgebers steht, die Besonderheiten bei der Studiendurchführung für Kinderarzneimittel besser zu berücksichtigen. Kindheit und Jugend stellen eine vulnerable Phase der menschlichen Entwicklung dar.</p> | |

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Secukinumab (Juvenile Psoriasis-Arthritis, ab 6 Jahre) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG- Berichte – Nr. 1433 2022. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5886/2022-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Secukinumab-D-844.pdf
2. Eli Lilly Nederland B.V. Fachinformation Olumiant® 2mg/4mg Filmtabletten. Juni. 2022.

5.5 Stellungnahme von Prof. Dr. Kirsten Minden, Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit SP Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin; Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 06. November 2022 |
| Stellungnahme zu | Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Secukinumab bei juveniler Psoriasisarthritis |
| Stellungnahme von | Prof. Dr. Kirsten Minden (Charité, DRFZ) |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Kirsten Minden

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Die juvenile Psoriasisarthritis (jPsA) gehört zu den seltenen Formen des Gelenkrheumas im Kindes- und Jugendalter und macht in Europa zwischen 5-8% aller Fälle mit JIA aus. Die Arthritis bei der jPsA ist zu Beginn oft oligoartikulär, bezieht aber ohne wirksame Therapie in 60-80% der Patientinnen und Patienten fünf oder mehr Gelenke ein (1). Nach 18 Jahren Krankheitsdauer weisen jPsA-Patienten nach den Patienten mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis am seltensten, d.h. in nur 35%, eine inaktive Erkrankung auf (2).</p> <p>Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit jPsA standen vor der Zulassung von Secukinumab lediglich Etanercept ab 12 Jahren und seit 2021 Tofacitinib ab 2 Jahren zur Verfügung.</p> <p>Kinder mit jPsA wurden laut Daten der Kerndokumentation in 2021 in 35% der Fälle mit dem nicht explizit für die jPsA zugelassenen MTX und in 14% mit Etanercept behandelt (3).</p> <p>Mangels effektiver zugelassener Therapien weisen kinderrheumatologisch betreute Patienten mit jPsA heutzutage häufiger Schmerzen (59% vs. 50% bzw. 40%) und häufiger eine aktive Erkrankung (69% vs. 60% bzw. 46%) auf als Patienten mit Polyarthritis und systemischer JIA, die historisch gesehen als schwerste Rheumaformen galten und für die inzwischen mehr effektive DMARDs verfügbar sind (3).</p> <p>Neue Therapieoptionen sind insofern notwendig.</p> <p>Während für Kinder und Jugendliche mit jPsA aktuell 3 DMARDs zugelassen sind, davon eins erst ab 12 Jahren, stehen für die Behandlung Erwachsener</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. Kirsten Minden

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>mit gleicher Erkrankung inzwischen 15 verschiedene Substanzen zur Verfügung.</p> | |
| <p>In der randomisierten klinischen Phase-3 Studie (Junipera) wurde erstmals die Wirksamkeit und Sicherheit eines DMARDs explizit bei Kindern und Jugendlichen mit jPsA geprüft. Die Patientinnen und Patienten mit jPsA sprachen sehr gut auf die Therapie an, 91% wiesen nach 12 Wochen einen ACR30-Response und 29% eine inaktive Erkrankung auf (4).</p> <p>Die Wirksamkeitsbelege für die bereits zugelassenen DMARDs resultieren aus der prospektiven Clipperstudie (5) und zum Tofacitinib aus vorab spezifizierten explorativen Analysen im Rahmen der Phase-3-Studie für die polyartikuläre JIA (6).</p> <p>Mit der Zulassung von Secukinumab steht nun für Patienten mit jPsA ein drittes DMARD zur Verfügung. Dieses wird für Kinder unter 12 Jahren benötigt, die nicht für eine Therapie mit einem Januskinasemmer in Frage kommen, auf diese nicht ausreichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Auch Jugendliche ab 12 Jahren benötigen Therapiealternativen, wenn Etanercept oder Tofacitinib nicht in Frage kommen oder diese Therapien nicht wirksam bzw. nicht verträglich waren.</p> | |
| <p>Aus klinischer Sicht ist bei der Nutzenbewertung von Secukinumab zu berücksichtigen, dass es bisher (je nach Alter) nur ein bzw. zwei zugelassene DMARDs für Kinder und Jugendliche mit jPsA gab. Eine weitere Therapieoption bringt insofern, klinisch gesehen, einen Zusatznutzen.</p> <p>Für die Abschätzung eines Zusatznutzens einer Substanz stehen in der Kinderrheumatologie in der Regel keine Daten aus Head-to-Head-Studien zur Verfügung. Aufgrund der relativ geringen Patientenzahlen in der Kinderrheumatologie und ethischer Herausforderungen lassen sich Zulassungsstudien und Head-to-Head-Studien nur bedingt durchführen (7).</p> | <p>Für die zu betrachtende Zielpopulation liegt weder für einen direkten, noch für einen indirekten Vergleich von Secukinumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine geeignete Studie vor.</p> |

Stellungnehmer: Prof. Dr. Kirsten Minden

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Kinder und Jugendliche sollen nur dann an klinischen Prüfungen teilnehmen, wenn diese notwendig sind, um das wissenschaftliche Verständnis der Anwendung eines Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen zu fördern (8). Deshalb werden mittlerweile für bereits etablierte Arzneimittelklassen von den Zulassungsbehörden Extrapolationsansätze befürwortet und Open-Label-Pharmakokinetik-Studien zum Nachweis der Ähnlichkeit der beobachteten Wirksamkeit und Sicherheit sowie der Medikamentenexposition bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu jenen von Erwachsenen für die Zulassung als ausreichend angesehen (8,9). Bei Fehlen direkter Vergleichsstudien zwischen Interventionen von Interesse könnten andere methodische Ansätze für die Bewertung des Zusatznutzens einer Intervention für Kinder und Jugendliche auf der Grundlage von gepoolten Effektschätzern in metaanalytischen Ansätzen geeignet erscheinen. Hierbei gewinnen Netzwerk-Metaanalysen zur Schätzung indirekter Effekte immer mehr an Bedeutung.</p> | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Kirsten Minden

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Anmerkung I 1:</p> <p>Es liegt keine geeignete Studie vor, die einen indirekten Vergleich von Secukinumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der zu betrachtenden Zielpopulation erlaubt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Zulassungsstudie prüfte die Wirksamkeit von Secukinumab nicht nur bei Patienten mit Therapieansprechen, sondern in der ersten offenen Studienphase bei zuvor therapierefraktären Patientinnen und Patienten mit aktiver jPsA. Es liegen Daten aus der Tofacitinib-Zulassungsstudie (für Betroffene ab 2 Jahren) und der Clipper-Studie für Betroffene ab 12 Jahren mit zweckmäßigen Vergleichstherapien vor. Diese ermöglichen indirekte Vergleiche der erreichten Responseraten.</p> | |
| | <p>Anmerkung: es liegt kein Zusatznutzen vor.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Im Vergleich zu Etanercept kann davon ausgegangen werden, dass Kinder mit Psoriasis stärker von Secukinumab profitieren, da letzteres die Psoriasis-symptomatik signifikant besser beeinflusst als Etanercept (10).</p> | |

Stellungnehmer: Prof. Dr. Kirsten Minden

| 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>Außerdem können Kinder von der selteneren Injektionsnotwendigkeit bei Gabe von Secukinumab im Vergleich zu Etanercept profitieren.</p> | |
| | <p>Anmerkung zu II. 1.3.2</p> <p>Der pU schließt in seiner Herleitung der GKV-Zielpopulation Patientinnen und Patienten bis zu einem Alter von < 18 Jahren ein und geht implizit davon aus, dass auch Patientinnen und Patienten, die in ihrem 16. oder 17. Lebensjahr neu erkranken, vom Anwendungsgebiet umfasst sind. Neu erkrankte Patientinnen und Patienten in diesem Alter sind jedoch nicht der juvenilen Erkrankungsform zuzurechnen und demnach nicht vom Anwendungsgebiet umfasst.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Kinder und Jugendliche werden bis zu einem Alter von 18 Jahren in der Regel kinderrheumatologisch versorgt. Insofern sind auch 16 und 17jährige im Anwendungsgebiet zu berücksichtigen, da für Erwachsene mit Psoriasisarthritis zugelassene Medikamente für diese Altersgruppe nicht zugelassen sind. Außerdem wurde der cut-off von 16 Jahren bei der ILAR-Klassifikation von 2004 willkürlich gewählt und im neuen Klassifikationsvorschlag der PRINTO für die JIA auf 18 Jahre erhöht (11).</p> | <p>Vor dem Hintergrund, dass die Diagnose einer JIA (darunter auch die der jPsA) in der Regel im Alter ≤ 16 Jahre erfolgt und es sich bei der JIA (z.B. in Abgrenzung zur rheumatoiden Arthritis mit Diagnose im fortgeschrittenen Erwachsenenalter) um ein eigenständiges Krankheitsbild handelt, sind insgesamt von dem hier zu bewertenden Anwendungsgebiet Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren umfasst – darunter Kinder, Jugendliche und auch Erwachsene mit entsprechender Diagnose der JIA im Kindes- oder Jugendalter.</p> |

Literaturverzeichnis

- 1) Brunello F, Tirelli F, Pegoraro L et al. New Insights on Juvenile Psoriatic Arthritis. *Front Pediatr*. 2022 May 26;10:884727.
- 2) Glerup M, Rypdal V, Arnstad ED et al.; Nordic Study Group of Pediatric Rheumatology. Long-Term Outcomes in Juvenile Idiopathic Arthritis: Eighteen Years of Follow-Up in the Population-Based Nordic Juvenile Idiopathic Arthritis Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Apr;72(4):507-516. doi: 10.1002/acr.23853. PMID: 30762291.
- 3) Daten der Kerndokumentation aus den Jahren 2020, 2021.
- 4) Brunner HI, Foeldvari I, Alexeeva E et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO) and Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Secukinumab in enthesitis-related arthritis and juvenile psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, treatment withdrawal, phase 3 trial. *Ann Rheum Dis*. 2022 Aug 12;annrheumdis-2022-222849.
- 5) Horneff G, Burgos-Vargas R, Constantin T et al. Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1114-1122. doi:10.1136/annrheumdis-2012-203046
- 6) Ruperto N, Brunner HI, Synoverska O et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial. *Lancet*. 2021 Nov 27;398(10315):1984-1996. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01255-1. Epub 2021 Nov 9. PMID: 34767764.
- 7) Schanberg LE, Ramanan AV, De Benedetti F et al. Toward Accelerated Authorization and Access to New Medicines for Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Dec;71(12):1976-1984.
- 8) International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH E11A: Pediatric extrapolation. April 4, 2022. Available at: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E11A_Document_Step2_Guideline_2022_0404_0.pdf.
- 9) Leu JH, Shiff NJ, Clark M et al. Intravenous Golimumab in Patients with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis and Juvenile Psoriatic Arthritis and Subcutaneous Ustekinumab in Patients with Juvenile Psoriatic Arthritis: Extrapolation of Data from Studies in Adults and Adjacent Pediatric Populations. *Paediatr Drugs*. 2022 Nov;24(6):699-714.
- 10) Bodemer C, Kaszuba A, Kingo K et al. Secukinumab demonstrates high efficacy and a favourable safety profile in paediatric patients with severe chronic plaque psoriasis: 52-week results from a Phase 3 double-blind randomized, controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 Apr;35(4):938-947.
- 11) Martini A, Ravelli A, Avcin T et al.; Pediatric Rheumatology International Trials Organization (PRINTO). Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol*. 2019 Feb;46(2):190-197.

5.6 Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e.V (vfa)

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 07.11.2022 |
| Stellungnahme zu | Secukinumab (Cosentyx) |
| Stellungnahme von | <i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, 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 17. Oktober 2022 eine Nutzenbewertung zu Secukinumab (Cosentyx) von Novartis Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Secukinumab ist außerdem zugelassen allein oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung der aktiven juvenilen Psoriasis-Arthritis bei Patient:innen ab 6 Jahren, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder diese nicht vertragen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA ebenfalls eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe festgelegt. Das IQWiG sieht hier auch einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Studien identifiziert werden konnten. Auch der Hersteller hat im Dossier einen Zusatznutzen nicht beansprucht.</p> | |
| <p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im</p> | |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>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>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicher-weise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten</p> | |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p> | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Secukinumab

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 21. November 2022

von 11:20 Uhr bis 11:44 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Dr. Diwischek

Frau Dr. Marx

Herr Dr. Peterlik

Herr Dr. Wasmuth

Angemeldeter Teilnehmender für die **Asklepios Klinik Sankt Augustin GmbH:**

Herr Prof. Dr. Horneff

Angemeldete Teilnehmende für die **Charité Universitätsmedizin Berlin:**

Frau Prof. Dr. Minden

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Maurer

Herr PD Dr. Dr. Schierholz

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Amgen GmbH:**

Frau Feldhus

Frau Dr. Mentz

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:20 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Zunächst bitte ich um Entschuldigung; wir sind exakt 20 Minuten nach der Zeit, aber die vorherige Anhörung hat sehr lange gedauert.

Wir sind jetzt bei zwei Dossiers, zum einen bei D-843 und zum anderen bei D-844, zweimal Secukinumab, zum einen neues Anwendungsgebiet aktive Enthesitis-assoziierte Arthritis bei Patienten ab 6 Jahren, alleine oder in Kombination mit MTX, und zum anderen bei D-844 aktive juvenile Psoriasis-Arthritis bei Patienten ab 6 Jahre, allein oder in Kombination mit MTX. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 10. Oktober 2022. Stellung genommen haben zu D-843 zum einen der pharmazeutische Unternehmer Novartis und Lilly als weiterer pharmazeutische Unternehmer; zu D-844 hat außerdem Amgen als weiterer pharmazeutischer Unternehmer Stellung genommen.

Fachgesellschaften oder AkdÄ haben zu beiden Dossiers keine Stellungnahmen abgegeben, aber jeweils zwei Kliniker, zum einen Frau Professor Dr. Kirsten Minden und Herr Professor Dr. Horneff, Frau Minden von der Charité Universitätsmedizin und Herr Horneff von der Asklepios Klinik Sankt Augustin GmbH.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir heute wieder Wortprotokoll führen. Für Novartis sind Herr Wasmuth, Frau Dr. Marx, Herr Dr. Diwischek und Herr Peterlik zugeschaltet, außerdem Frau Professor Dr. Minden, Herr Professor Dr. Horneff und Herr Dr. Dr. Schierlitz von Lilly. – Frau Maurer, Sie sind jetzt auch da, sehe ich.

Frau Maurer (Lilly): Ja, jetzt klappt es, ich bin auch hier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar, wunderbar. Hier liegt Schnee; dann ist es schwieriger, im Internet hierherzukommen. – Zugeschaltet sind außerdem Frau Feldhus und Frau Dr. Mentz von Amgen und Herr Bussilliat vom vfa. – Der vfa hatte auch eine Stellungnahme abgegeben, was ich jetzt noch nachfrage.

Zunächst gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit zur Einleitung. Ich schlage vor, wir machen das beides zusammen zu 843 und zu 844, also zu beiden neuen Anwendungsgebieten. Anschließend steigen wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? Herr Wasmuth?

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Genau, das würde ich machen, Herr Professor Hecken, und wie Sie vorgeschlagen haben, auch beides zusammen, direkt in einem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann geben Sie alles. Bitte schön.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Vielen Dank für die Einladung zu den beiden heutigen Anhörungen. Ich darf zuerst das Team von heute vorstellen, zu meiner linken Seite Frau Dr. Marx für die Statistik, zu meiner rechten Seite Herr Dr. Peterlik für die Medizin und ganz rechts Herr Dr. Diwischek für Dossier und Gesundheitsökonomie. Mein Name ist Timo Wasmuth; ich denke, die meisten in der Runde kennen mich. Ich bin bei Novartis für die AMNOG-Dossiers zuständig.

Über Secukinumab haben wir in dieser Runde schon öfter geredet. Es liegen bereits in verschiedenen Indikationen umfangreiche Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit vor. Heute reden wir konkret über Secukinumab in der juvenilen idiopathischen Arthritis. Das ist eine rheumatische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter, die sich aus sieben Subtypen zusammensetzt. Die Gemeinsamkeit dieser sieben Subtypen ist, dass wir bisher noch nicht genau wissen, was sie tatsächlich verursacht.

Heute stehen zwei dieser sieben Subtypen im Zentrum, nämlich die aktive juvenile Psoriasis-Arthritis, auch jPsA abgekürzt, und die Enthesitis-assoziierte Arthritis, auch EAA abgekürzt. Für die Zulassung durch die EMA haben wir solide Daten vorgelegt, und wir haben dafür auch die

Zulassung in den beiden Indikationen erhalten. Damit haben wir eine echte und sichere Behandlungsalternative für die Kinder geschaffen, und zwar echt, weil es jetzt einen neuen, einen anderen Wirkmechanismus im Markt gibt, und sicher, weil sich Secukinumab über die Jahre und die verschiedenen Indikationen bei fast 900.000 Patienten bewährt hat. Wir sind uns bewusst, dass diese Daten, die zur Zulassung geführt haben, nicht für die spezielle Nutzenbewertung nach den AMNOG-Regeln geeignet sind, und haben deshalb im Dossier auch keinen Zusatznutzen abgeleitet.

Lassen Sie mich noch ein paar Worte zum Krankheitsbild sagen. Meistens sind hiervon die Gelenke betroffen, weil das eigene Immunsystem hierbei die Gelenkinnenhaut angreift; dann entstehen dort Entzündungen. Die Entzündungen betreffen Knorpel, Knochen, Sehnen und Bänder. Gerade bei den Kindern ist es besonders wichtig, dass diese Entzündungen effektiv behandelt werden, damit eben keine dauerhaften Schäden entstehen können. Heute reden wir über zwei Subtypen der juvenilen idiopathischen Arthritis, die aktive juvenile Psoriasis-Arthritis, jPsA, und die Enthesitis-assoziierte Arthritis, EAA.

Lassen Sie mich noch kurz zum ersten Subtyp und dann zum zweiten Subtyp kommen, zunächst zur jPsA. Bei der Mehrheit der Kinder beginnt die Erkrankung bereits im Kindergarten- oder eben im Schulalter. Die Symptome zeigen sich als Juckreiz, schmerzende Sehnen und Gelenke oder auch Augenschmerzen. Wer sich in den Alltag der Kinder hineindenken kann – im Kindergarten, in der Schule, beim Spielen oder Sport –, dem wird relativ schnell klar, dass diese Kinder in der Lebensqualität doch sehr eingeschränkt sind; die Erkrankung kann auch die Entwicklung der Kinder beeinträchtigen.

Kurz zum zweiten Subtyp, der EAA. Etwa 1 von 10 Kindern mit JIA leiden unter diesem zweiten Subtyp der Enthesitis-assoziierten Arthritis. An den Gelenken entzünden sich hierbei vor allem die Sehnenansätze und die Sehnen Scheiden insbesondere der großen Gelenke. Man kann sich auch hier leicht vorstellen, wie die EAA das Leben der Kinder einschränkt. Sie können an vielen Sportarten nicht teilnehmen oder auch bei vielen Spielen von Gleichaltrigen nicht mitmachen, und sie haben massive Schmerzen in den betroffenen Gelenken. Zusätzlich kann es zu Wachstumsstörungen kommen, zu Verformungen der Wirbelsäule oder eben auch zu dauerhaften Gelenkschäden. Manchmal ist sogar eine Operation notwendig.

Das Anwendungsgebiet, über das wir heute reden, bezieht sich auf Kinder, die auf konventionelle Therapien nicht ansprechen oder die sie nicht vertragen. Hier haben wir jetzt mit Secukinumab eine neue, echte und sichere Alternative. In unserer Zulassungsstudie haben 9 von 10 Kindern angesprochen; das heißt, ihre Symptome haben sich sichtbar, messbar und spürbar verbessert.

Lassen Sie mich zusammenfassen. Kinder, die an jPsA und EAA erkrankt sind, sind in ihrer Lebensqualität und in ihrer Entwicklung stark beeinträchtigt. Mit Secukinumab gibt es nun eine echte und sichere Behandlungsalternative für beide Indikationen. Gleichzeitig sind wir uns bewusst, dass die Daten, die zur Zulassung geführt haben, für die frühe Nutzenbewertung nicht geeignet sind, und wir haben deshalb auch im Dossier keinen Zusatznutzen abgeleitet. – Vielen Dank; wir freuen uns jetzt auf Ihre Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Wasmuth, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an Frau Professor Minden und Herrn Professor Horneff. Wir haben eben über MTX gesprochen. Meine Frage bezieht sich darauf, welchen Stellenwert eine Therapie mit MTX in den hier zu bewertenden Anwendungsgebieten hat, weil wir das auch im Zulassungstext als potenziellen Kombinationspartner noch sehen.

Die zweite Frage geht über den jetzt zu bewertenden Wirkstoff hinaus: Wird bei einer Therapie mit Adalimumab oder Etanercept eine bestehende MTX-Therapie weitergeführt, wie das zum Beispiel in der rheumatoiden Arthritis regelhaft der Fall ist, würde das vom Konzept her auch auf die hier in Rede stehenden Erkrankungen passen?

Wer kann uns dazu etwas sagen? – Ich sehe Nicken bei Herrn Professor Horneff; wer nickt, ist dran. Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Horneff (Asklepios Klinik): Ich hätte jetzt natürlich auch meiner guten Freundin, Frau Professor Minden, den Vortritt gelassen. – Also, fangen wir mal mit der ERA-JIA und Ihrer ersten Frage nach der Wirkung von MTX an. Es ist eigentlich kein Dafür, kein von uns als der Fachgesellschaft hier empfohlenes Therapieverfahren, Kinder mit einer ERA-JIA mit MTX zu behandeln. MTX ist zugelassen für die polyartikuläre JIA und wird hier sozusagen außerhalb der Zulassung erwähnt. Für die Psoriasis-Arthritis hat das MTX auch keine Zulassung, sondern wird dann angewandt, wenn die Psoriasis-Arthritis polyartikulär verläuft, weil der Zulassungstext das dann erlauben würde. Das heißt also, Methotrexat hat eigentlich für diese beiden Unterformen der JIA keine große Bedeutung, aber in Ermangelung von Therapiealternativen wird es auch eingesetzt; Studien gibt es nicht, es wird eingesetzt.

Beim zweiten Teil Ihrer Frage ging es darum, was man macht, wenn eine Therapie mit einem Biologikum begonnen wird. Da wird in der Regel überlappend eine Kombinationstherapie durchgeführt. Aus den Registerdaten, die ich führe, weiß ich, dass diese überlappende Therapie insbesondere bei schweren Verläufen durchgeführt wird; bei leichteren Verläufen kommt es zu einem Wechsel. Dies gilt natürlich bei Verträglichkeit. Wenn ich bei Methotrexat eine Unverträglichkeit feststelle, dann muss ich natürlich wechseln und das zweite Medikament, also in dem Fall ein Adalimumab-Präparat und ein Etanercept-Präparat, in Monotherapie geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Minden, Entschuldigung, dass ich Herrn Horneff zuerst das Wort gegeben habe; aber wir kriegen das schon auf die Reihe.

Frau Prof. Dr. Minden (Charité): Dem kann ich eigentlich wenig hinzufügen. Das MTX bietet uns gerade bei der Patientengruppe mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis eben kaum Möglichkeiten. Insbesondere dann, wenn da ein Achsenskelettbefall vorliegt, wirkt es genau wie bei Erwachsenen eben nicht. Auch die Enthesitis spricht nicht so gut auf diese Therapien an.

Diese beiden Patientengruppen bringen für uns mit sich, dass dies mittlerweile die Patienten sind, die im Prinzip am schlechtesten laufen. Wir führen in Deutschland in einer Art Register etwa die Hälfte der Fälle, die wir erwarten, und sehen mittlerweile, dass Patienten mit Psoriasis-Arthritis und Enthesitis-assoziiierter Arthritis diejenigen Patienten sind, die am schlechtesten laufen. Sie haben am häufigsten noch eine aktive Arthritis; mit 10 bis 20 Prozent ist der Anteil höher als bei den Formen, die früher so schwer betroffen waren: Polyarthrit, systemische Form. Das schließt die aktive Arthritis, aber auch die Schmerzhäufigkeit ein, und dies führen wir eindeutig darauf zurück, dass wir für diese beiden Patientengruppen im Moment einfach noch nicht genug therapeutische Möglichkeiten haben.

Bei der Psoriasis-Arthritis haben wir eigentlich nur zwei DMARDs zur Verfügung, eins erst für Patienten ab 12 Jahren und zudem das erst im letzten Jahr neu zugelassene Tofacitinib. Bei den Patienten mit Enthesitis-assoziiierter Arthritis sind es im Prinzip drei Medikamente, eins auch erst für Kinder ab 12 Jahre zugelassen. Also, das zeigt noch einmal: sehr stark belastete Patienten, wenig Therapieoptionen. Das MTX ist da eben leider eine Option, die wir nicht so effektiv nutzen können wie bei anderen Formen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt bitte Frau Teupen, Patientenvertretung.

Frau Teupen: Klar, es ist natürlich schade, dass wir keine vergleichenden Daten haben, aber darüber kann man diskutieren. Es gibt anscheinend sogar ein Register.

Wir haben eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, weil uns die Daten im Dossier so nicht vorliegen. Können Sie schon etwas zu den Abbruchraten in der Zulassungsstudie

sagen? Gab es irgendwelche Hinweise zu Nebenwirkungen? Das interessiert uns noch. Vielleicht können Sie dazu ein, zwei Sätze sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wasmuth.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Das würde Frau Marx übernehmen. Sie will gerade mal kurz nachschauen; das kann einen Moment dauern. – Vielleicht kann Herr Peterlik derweilen etwas zur Safety allgemein sagen, was hier angesprochen wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, dann kann er überbrücken. Bevor Sie singen müssen, Herr Wasmuth, soll er bitte etwas dazu sagen. – Okay. Herr Peterlik, bitte.

Herr Dr. Peterlik (Novartis): Ich übernehme gerne. – Grundsätzlich ist es ja so – ich denke, da sind wir uns alle einig –, dass die Sicherheit bei Kindern für uns den mit Abstand höchsten Stellenwert hat. Der Vorteil, den Secukinumab einfach bietet, besteht darin, dass es indikationsübergreifend sicher ist und sich mittlerweile auch bei Kindern bewährt. Herr Wasmuth hat es eingangs gesagt: Fast 900.000 Patienten sind weltweit behandelt worden, und darunter seit mehr als zweieinhalb Jahren auch viele Kinder, vor allem aus der pädiatrischen Psoriasis. Auch in der aktuellen Studie ist es so, dass es da keine neuen oder unerwarteten Sicherheitssignale gab. Somit kann man meines Erachtens schlussfolgern, dass Secukinumab eine sichere und wirksame Therapieoption für diese beiden Indikationen darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann zweiter Teil. – Frau Dr. Marx, bitte.

Frau Dr. Marx (Novartis): Ich kann kurz noch etwas zu den Abbruchraten sagen. Diese Studie gliederte sich in mehrere Behandlungsphasen. In der ersten Behandlungsphase sind alle Kinder mit Secukinumab behandelt worden, und diese Phase wurde von fast allen Patienten dann auch beendet. Wir hatten da eine Quote von 96,5 Prozent, das heißt, fast alle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen, ist Ihre Frage damit beantwortet?

(Frau Teupen: Erst mal ja, danke!)

Frau Engelhardt, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

Frau Dr. Engelhardt: Ich habe eine Rückfrage an Frau Minden oder an alle Kliniker. Sie erwähnten Tofacitinib als Therapiealternative. Das PRAC-Verfahren seitens der EMA ist nach unserer Kenntnis abgeschlossen worden. Da sind verschiedene Sicherheitsaspekte herausgestellt worden, und unsere Frage ist: Welchen Stellenwert sehen Sie für das Tofacitinib bei den Kindern vor dem Hintergrund dieses PRAC-Verfahrens?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Minden, Sie waren unmittelbar angesprochen.

Frau Prof. Dr. Minden (Charité): Das ist ja erst vor zwei Wochen herausgekommen und nimmt die juvenile idiopathische Arthritis ganz konkret mit hinein. Wir sind da also jetzt direkt angesprochen, und man kann davon ausgehen, dass sich das auf das Verschreibungsverhalten auswirken wird. Es gibt jetzt noch keine offizielle Stellungnahme der Fachgesellschaft, aber das wird unser praktisches Vorgehen in jedem Fall beeinflussen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Engelhardt, beantwortet das Ihre Frage? – Entschuldigung, zunächst einmal Herr Professor Horneff: Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Horneff (Asklepios Klinik): Ja, nur für diejenigen, denen das sozusagen nicht so klar ist: Die Risiken, die sich insbesondere aus der OS-Surveillance-Studie ergaben, betrafen im Wesentlichen schwerwiegende Herz-Kreislauf-Aspekte und Malignome, und dies bei älteren Menschen mit bereits vorliegenden Risikofaktoren. Wenn man das für die Kinder und Jugendlichen herunterbricht, dann würde man gerade einmal für Thrombosen bzw. eine Thrombosegefahr einen nennenswerten Aspekt finden. Für die anderen Erkrankungen, also

Herz-Kreis-Erkrankungen im Sinne von Herzinfarkten und Schlaganfällen, hat das wenig Relevanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Engelhardt?

Frau Dr. Engelhardt: Vielen Dank für die Ausführungen. Wir dachten an die schweren Infektionen, die ja auch genannt sind. Aber sicherlich ist es noch zu früh, jetzt etwas dazu zu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Frau Witt, GKV-SV.

Frau Dr. Witt: Ich habe noch eine Frage ebenfalls an beide Kliniker, speziell zur EAA, der Enthesitis-assoziierten Arthritis. Hierzu gibt es eine S2k-Leitlinie von 2019, die im Therapieschema nach axialer bzw. nicht-axialer EAA unterscheidet. Sehen Sie hier ein regelhaftes Kriterium, wonach Sie unterscheiden, oder lässt sich das gar nicht so deutlich voneinander abgrenzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu was sagen?

Herr Prof. Dr. Horneff (Asklepios Klinik): Ladys first!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Ladys first! – Bitte schön, Frau Professor Minden.

Frau Prof. Dr. Minden (Charité): Im klinischen Alltag unterscheiden wir bei der Therapieauswahl durchaus, ob eine gesicherte axiale Beteiligung vorliegt oder nicht, weil dann sozusagen Firstline-Therapie ein Medikament ist, was sicher auch beim axialen Gelenkbefall einen Erfolg erwarten lässt. Das ist für uns klinisch sehr relevant, und das können wir mit Bildgebung in der Regel gut differenzieren.

Ich hoffe, das beantwortet Ihre Frage. Also, da fallen jetzt zum Beispiel die konservativen Medikamente, zum Beispiel das Sulfasalazin, bei der Therapie sofort heraus. Einige Kollegen setzen auch MTX ein, wie Herr Horneff schon sagte; das macht natürlich dann überhaupt keinen Sinn. Das heißt, wir starten dann mit einer Biologika-Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Horneff bitte, ergänzend.

Herr Prof. Dr. Horneff (Asklepios Klinik): Die Enthesitis-assoziierte Arthritis ist im Prinzip die kleine Schwester der Spondyloarthritis des Erwachsenen, also der ankylosierenden Spondylitis in der Maximalform. Das bedeutet natürlich, dass Kinder mit einem axialen Befall das Risiko haben, dass sie einen Krankheitsverlauf nehmen wie eben diese Patienten, das heißt mit bleibenden Schädigungen am Achsen skelett, was dann lebenslange Einschränkungen von Funktionsfähigkeit mit sich bringt. Das ist anders bei einem Beginn mit einer Kniegelenksentzündung oder eine Hüftgelenksentzündung oder eine Sehnenansatzentzündung an der Ferse, was so häufig ist. In diesen Fällen wird eben beim rein peripheren Geschehen dann dem Sulfasalazin als erste Wahl der Vorzug gegeben. Das werden Sie so in der Leitlinie gesehen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Witt, okay oder Nachfrage?

(Frau Dr. Witt: Vielen Dank!)

Weitere Fragen? – Keine. Was wir eben zu lange gemacht haben, ist jetzt hier durch. Aber Herr Wasmuth hat am Anfang schon gesagt: Die Daten sind ja auch für die Nutzenbewertung limitiert.

Jetzt gebe ich dem pU die Möglichkeit, drei, vier Schlussworte zu sprechen, und dann können wir die Anhörung beenden.

Herr Dr. Wasmuth (Novartis): Das mache ich sehr gerne, Herr Professor Hecken. – Wir haben heute gesehen: Die Kinder, über die wir heute reden, die stark in ihrer Lebensqualität und in ihrer Entwicklung beeinträchtigt sind, brauchen weitere Therapiealternativen. Deswegen war

es auch unser Ziel, das Secukinumab sehr schnell zur Zulassung zu bringen, damit wir weitere zugelassene Arzneimittel für diese beiden Indikationen haben, und das ist uns gelungen. Ich denke, wir stellen damit eine echte und sichere Behandlungsalternative in beiden Indikationen dar. – Vielen Dank für die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank an den pU, herzlichen Dank auch an unsere beiden Kliniker, die uns die wenigen Fragen beantwortet haben. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich bedanke mich nochmals und wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Ich unterbreche die Sitzung.

Schluss der Anhörung: 11:44 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

**Vorgang: Secukinumab (juvenile Psoriasis-
Arthritis) und Secukinumab
(Enthesitis-assoziierte Arthritis)**

Stand: Mai 2019

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

„Zur Behandlung der aktiven juvenilen Psoriasis-Arthritis (JPsA) bei Patienten ab 2 Jahren.“

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

| | |
|--|---|
| Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. | <i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i> |
| 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 | Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor. |
| Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. | <i>Siehe systematische Literaturrecherche</i> |

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| Wirkstoff ATC-Code Handelsname | Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation) |
|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Secukinumab L04AC10 Cosentyx® | |
| Klassische synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARD) | |
| Methotrexat L01BA01 generisch | – Polyarthritische Formen der schweren aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) ab dem 3. Lebensjahr bei mangelndem Ansprechen auf NSAIDs. |
| Biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (bDMARD) | |
| <i>TNF-alpha-Inhibitoren</i> | |
| Etanercept L04AB01 Enbrel® 10 mg für Kinder und Jugendliche | <p><u>Juvenile idiopathische Arthritis</u> Behandlung der Polyarthrititis (Rheumafaktorpositiv oder -negativ) und der erweiterten (extended) Oligoarthrititis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen.</p> <p>Behandlung der Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Jugendlichen <u>ab dem Alter von 12 Jahren</u>, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen.</p> <p>Behandlung der Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder eine konventionelle Therapie nicht vertragen.</p> <p>Enbrel wurde nicht bei Kindern unter 2 Jahren untersucht.</p> |

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

nicht-konventionelle Wirkstoffe

| | |
|---|--|
| <p>Abatacept L04AA24 Orencia®</p> | <p><u>Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis</u> ORENCIA ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) bei pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine vorherige DMARD Therapie, einschließlich MTX, nicht ausreichend war. Orencia kann als Monotherapie angewendet werden, wenn eine Intoleranz gegenüber Methotrexat besteht oder wenn eine Behandlung mit Methotrexat nicht angezeigt ist.</p> |
|---|--|

Systemische steroidale Antirheumatika (Glucokortikoide) (beispielhafte Aufzählung)

| | |
|--|---|
| <p>Prednisolon H02AB06 generisch</p> | <ul style="list-style-type: none"> • andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: <ul style="list-style-type: none"> ○ Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a) ○ Reaktive Arthritiden (DS: c) • Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis (DS: a) |
| <p>Prednison H02AB07 generisch</p> | <ul style="list-style-type: none"> • andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: <ul style="list-style-type: none"> ○ Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a) ○ Reaktive Arthritiden (DS: c) • Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis (DS: a) |
| <p>Triamcinolon H02AB08 Volon®</p> | <ul style="list-style-type: none"> • andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: <ul style="list-style-type: none"> ○ Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke, Arthritis psoriatica, enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität); ○ Reaktive Arthritiden; • Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis. |

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR oder NSAID)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| | |
|---|--|
| z.B. Acemetacin M01AB11 generisch | Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei – akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) – chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthritits) <u>Kinder und Jugendliche</u> Eine Anwendung von Acemetacin Heumann bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen, da für diese Altersklasse keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen. |
| z.B. Ibuprofen generisch | Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei – akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) – chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthritits) |

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

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

„Behandlung der Enthesitis-assoziierte Arthritis (ERA) bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren“

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

| | |
|--|---|
| Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. | <i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i> |
| 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 | Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor. |
| Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. | <i>Siehe systematische Literaturrecherche</i> |

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| Wirkstoff ATC-Code Handelsname | Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation) |
|--|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Secukinumab L04AC10 Cosentyx® | |
| Klassische synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARD) | |
| Methotrexat L01BA01 generisch | – Polyarthritische Formen der schweren aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) <u>ab dem 3. Lebensjahr</u> bei mangelndem Ansprechen auf NSAIDs. |
| Sulfasalazin A07EC01 Pleon RA | [...] Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Oligoarthritis (Enthesitis-assoziierte Arthritis) <u>ab dem 6. Lebensjahr</u>, die unzureichend auf nichtsteroidale Antiphlogistika (nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAID) und/oder Glukokortikoidinjektionen angesprochen hat. Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Polyarthritits und Spondyloarthropathie mit peripherer Arthritis bei Patienten ab 6 Jahren, die nicht ausreichend auf NSAIDs angesprochen haben. Sulfasalazin medac ist nicht angezeigt bei Patienten mit systemischer juveniler idiopathischer Arthritis oder Patienten mit juveniler Spondyloarthropathie ohne periphere Arthritis. |
| Biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (bDMARD) | |
| <i>TNF-alpha-Inhibitoren</i> | |
| Etanercept L04AB01 Enbrel® 10 mg für Kinder und Jugendliche | <u>Juvenile idiopathische Arthritis</u> Behandlung der Polyarthritits (Rheumafaktorpositiv oder -negativ) und der erweiterten (extended) Oligoarthritis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen. Behandlung der Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen. |

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Behandlung der Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder eine konventionelle Therapie nicht vertragen.

Enbrel wurde nicht bei Kindern unter 2 Jahren untersucht.

Adalimumab
L04AB04
Humira®

Juvenile idiopathische Arthritis

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren, die nur unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder, wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden (zur Wirksamkeit bei der Monotherapie siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Humira nicht untersucht.

Enthesitis-assoziierte Arthritis

Humira ist zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten indiziert, die 6 Jahre und älter sind und die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben (siehe Abschnitt 5.1).

nicht-konventionelle Wirkstoffe

Abatacept
L04AA24
Orencia®

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

ORENCIA ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) bei pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine vorherige DMARD Therapie, einschließlich MTX, nicht ausreichend war.

Orencia kann als Monotherapie angewendet werden, wenn eine Intoleranz gegenüber Methotrexat besteht oder wenn eine Behandlung mit Methotrexat nicht angezeigt ist.

Systemische steroidale Antirheumatika (Glucokortikoide) (beispielhafte Aufzählung)

Prednisolon
H02AB06
generisch

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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| | |
|---|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ○ Reaktive Arthritiden (DS: c) ● Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis (DS: a) |
| Prednison H02AB07 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: <ul style="list-style-type: none"> ○ Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a) ○ Reaktive Arthritiden (DS: c) ● Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis (DS: a) |
| Triamcinolon H02AB08 Volon® | <ul style="list-style-type: none"> ● andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: <ul style="list-style-type: none"> ○ Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke, Arthritis psoriatica, enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität); ○ Reaktive Arthritiden; ● Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis. |
| Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR oder NSAID) | |
| z.B. Acemetacin M01AB11 generisch | <p>Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei</p> <ul style="list-style-type: none"> – akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) – chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrititis) <p><u>Kinder und Jugendliche</u> Eine Anwendung von Acemetacin Heumann bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen, da für diese Altersklasse keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen.</p> |
| z.B. Ibuprofen generisch | <p>Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei</p> <ul style="list-style-type: none"> – akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) – chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrititis) |

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

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: Secukinumab

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 4. April 2019

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abkürzungsverzeichnis | 3 |
| 1 Indikation | 4 |
| 2 Systematische Recherche..... | 4 |
| 3 Ergebnisse..... | 5 |
| 3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte | 5 |
| 3.2 Cochrane Reviews | 8 |
| 3.3 Systematische Reviews..... | 9 |
| 3.4 Leitlinien..... | 10 |
| 3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren..... | 25 |
| 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie | 26 |
| Referenzen | 28 |
| Anhang | 29 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------------|--|
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften |
| DMARD | Krankheitsmodifizierende Antirheumatika |
| ERA | Enthesitis-assoziierte Arthritis |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GIN | Guidelines International Network |
| GoR | Grade of Recommendations |
| HR | Hazard Ratio |
| IL-17i | Interleukin-17 Inhibitor |
| IL-12/23i | Interleukin-12/23 Inhibitor |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| JIA | Juvenile idiopathische Arthritis |
| jPsA | Juvenile Psoriasis-Arthritis |
| KI | Konfidenzintervall |
| LoE | Level of Evidence |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NSAR/ NSAID | Nicht-steroidale Antirheumatika |
| OR | Odds Ratio |
| OSM | Oral Small Molecules (z.B. Methotrexat, Sulfasalazin, Cyclosporin, Leflunomid, Apremilast) |
| PsA | Psoriasis-Arthritis |
| RR | Relatives Risiko |
| SIGN | Scottish Intercollegiate Guidelines Network |
| TRIP | Turn Research into Practice Database |
| TNFi | Tumornekrosefaktor-Inhibitoren |
| WHO | World Health Organization |

1 Indikation

„...juvenile idiopathische Arthritis bei Kindern ab 2 und bei Erwachsenen mit Fokus auf ERA und jPsA.“

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zu den Indikationen *juvenile idiopathische Arthritis (jiA)* und *aktive Enthesitis-assoziierten Arthritis (ERA)* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 11.03.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 834 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 8 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2019 [1].

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

Neues Anwendungsgebiet

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- a) ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) ggf. in Kombination mit Methotrexat
- b) der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Secukinumab oder Ustekinumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat

Ausmaß des Zusatznutzens

- a) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tofacitinib in Kombination mit Methotrexat gegenüber Adalimumab in Kombination mit Methotrexat:
Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.
- b) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tofacitinib in Kombination mit Methotrexat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2018 [4].

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

Anwendungsgebiet

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

- a) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die für eine andere klassische DMARD-Therapie außer Methotrexat infrage kommen
- b) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die bDMARD-naiv sind und für die eine erstmalige Therapie mit bDMARDs angezeigt ist
- c) Erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARDs) angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- a) Leflunomid
- b) ein TNF-alpha-Hemmer (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) ggf. in Kombination mit Methotrexat
- c) der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Secukinumab oder Ustekinumab) ggf. in Kombination mit Methotrexat

Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- b) Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.
- c) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [3].

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

Anwendungsgebiet

Psoriasis-Arthritis (PsA)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2006 [2].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/AMR in Anlage 4: Therapiehinweis zu Adalimumab vom 21. November 2006

I. Die Anlage 4 nach Nummer 14 der Arzneimittel-Richtlinie wird um den folgenden Therapiehinweis zu Adalimumab ergänzt:

„Wirkstoff: Adalimumab (zum Beispiel Humira®) bei Rheumatoider Arthritis und Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica)

[...] Bei der Indikation Psoriasis-Arthritis ist der unterschiedliche Zulassungsstatus bzgl. der Hautmanifestation der Psoriasis zu beachten, insbesondere da die Zulassung von Etanercept und Infliximab die Anwendung bei Arthritis psoriatica und bei therapieresistenter mittelschwerer bis schwerer Plaque psoriasis abdeckt[...]

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine Cochrane Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Es wurden keine systematischen Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert.

3.4 Leitlinien

Singh JA et al., 2019 [7].

American College of Rheumatology (ACR) and the National Psoriasis Foundation (NPF)
2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis

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 Finanzierung 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.

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematic searches of the published English-language literature included Ovid Medline, PubMed, Embase, and the Cochrane Library (including Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Cochrane Central Register of Controlled Trials, and Health Technology Assessments) from the beginning of each database through November 15, 2016; we conducted updated searches on May 2, 2017 and again on March 8, 2018.

LoE and GoR

- GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) methodology was used to rate the quality of the evidence.
- GRADE methodology specifies that panels make recommendations based on a consideration of the balance of benefits and harms of the treatment options under consideration, the quality of the evidence (i.e., confidence in the effect estimates), and patients' values and preferences.
- A recommendation could be either in favor of or against the proposed intervention and either strong or conditional. According to GRADE, a recommendation is categorized as strong if the panel is very confident that the benefits of an intervention clearly outweigh the harms (or vice versa); a conditional recommendation denotes uncertainty regarding the balance of benefits and harms, such as when the evidence quality is low or very low, or when the decision is sensitive to individual patient preferences, or when costs are expected to impact

the decision. Thus, conditional recommendations refer to decisions in which incorporation of patient preferences is an essential element of decision making.

Sonstige methodische Hinweise

- evaluated the risk of bias in primary studies using the Cochrane risk of bias tool
- Zielpopulation der LL sind erwachsene Patienten mit Psoriasis-Arthritis. Die juvenile Form ist nicht abgedeckt.

Recommendations in adult patients with active PsA

Recommendations for treatment of patients with active psoriatic arthritis despite treatment with an OSM

- | | |
|--|--|
| <p>1. Switch to a TNFi biologic over a different OSM (PICO 23)</p> <p>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.‡</p> | <p>Moderate (62–66, 69–86)</p> |
| <p>2. Switch to a TNFi biologic over an IL-17i biologic (PICO 17)</p> <p>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> | <p>Moderate (62–66, 72–78, 87–97)</p> |
| <p>3. Switch to a TNFi biologic over an IL-12/23i biologic (PICO 16)</p> <p>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> | <p>Moderate (62–66, 72–78, 97–102)</p> |
| <p>4. Switch to a TNFi biologic over abatacept (PICO 67)</p> <p>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> | <p>Low (62–66, 72–78, 103, 104)</p> |
| <p>5. Switch to a TNFi biologic over tofacitinib (PICO 76)</p> <p>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> | <p>Low (62–66, 72–78, 105)</p> |
| <p>13. Add apremilast to current OSM therapy over switching to apremilast (PICO 22b)</p> <p>Conditional recommendation based on low-quality evidence; may consider switching to apremilast if the patient has intolerable side effects with the current OSM.</p> | <p>Low (83, 84, 108)</p> |
| <p>14. Switch to another OSM (except apremilast) over adding another OSM (except apremilast) to current treatment (PICO 22a)</p> <p>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.</p> | <p>Low (83, 84, 108)</p> |
| <p>15. Switch to a TNFi biologic monotherapy over MTX and a TNFi biologic combination therapy (PICO 19)</p> <p>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.</p> | <p>Low (109–111)</p> |



16. **Switch to an IL-17i biologic monotherapy over MTX and an IL-17i biologic combination therapy** (PICO 21) Very low
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).
17. **Switch to an IL-12/23i biologic monotherapy over MTX and an IL-12/23i biologic combination therapy** (PICO 20) Very low
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).

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) Low (72, 73, 90–93, 95)
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.†
2. **Switch to a different TNFi biologic over switching to an IL-12/23i biologic** (PICO 27) Low (72, 73, 99, 100)
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.
3. **Switch to a different TNFi biologic over switching to abatacept** (PICO 70) Low (72, 73, 103, 104)
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.
4. **Switch to a different TNFi biologic over switching to tofacitinib** (PICO 73) Low (62–66, 72–78, 105)
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.

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) Very low
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.

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) Very low
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.
2. **Switch to a TNFi biologic over switching to a different IL-17i biologic** (PICO 42) Very low
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.



3. **Switch to a TNFi biologic over adding MTX to an IL-17i biologic** (PICO 41) Very low
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.
4. **Switch to an IL-12/23i biologic over switching to a different IL-17i biologic** (PICO 43) Very low
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.

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) Very low
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.
7. **Switch to a TNFi biologic over adding MTX to an IL-12/23i biologic** (PICO 36) Very low
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.
8. **Switch to an IL-17i biologic over adding MTX to an IL-12/23i biologic** (PICO 37). Very low
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.

In adult patients with active PsA and predominant enthesitis who are both OSM- and biologic treatment-naïve,

5. **Start oral NSAIDs over an OSM (specifically apremilast)** (PICO 48) Very low
Conditional recommendation based on very-low-quality evidence; may consider starting an OSM (specifically apremilast) if the patient has active joint disease and/or skin disease or contraindications to the use of NSAIDs, including cardiovascular disease, peptic ulcer disease, or renal disease or impairment.
6. **Start a TNFi biologic over an OSM (specifically apremilast)** (PICO 48A) Very low
Conditional recommendation based on very-low-quality evidence; may consider starting an OSM (specifically apremilast) if the patient prefers an oral treatment as the first therapy or the patient has contraindications to TNFi biologics, including recurrent infections, congestive heart failure, or demyelinating disease.

In adult patients with active PsA and predominant enthesitis despite treatment with OSM,

8. **Switch to a TNFi biologic over an IL-17i biologic** (PICO 53) Low (72, 73, 76, 89, 90, 92)
Conditional recommendation based on low-quality evidence; may consider switching to 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.
9. **Switch to a TNFi biologic over an IL-12/23i biologic** (PICO 52) Low (72, 73, 76, 98, 100)
Conditional recommendation based on low-quality evidence; may consider switching to an IL-12/23i if the patient has severe psoriasis or contraindications to TNFi biologics, including congestive heart failure, previous serious infections, recurrent infections, or demyelinating disease, or if the patient prefers less frequent drug administration.
10. **Switch to a TNFi biologic over switching to another OSM** (PICO 49) Low (72, 73, 76, 83–85)
Conditional recommendation based on low-quality evidence; may consider switching to another OSM# if the patient prefers an oral medication over an injection, or if the patient has contraindications to TNFi biologics, including congestive heart failure, previous serious infections, recurrent infections, or demyelinating disease.

13. **Switch to an IL-12/23i biologic over switching to another OSM** (PICO 50)

Low [83–86, 98, 100]

Conditional recommendation based on low-quality evidence; may consider switching to another OSM# if the patient prefers an oral medication over an injection, or if there are contraindications to an IL-12/23i, such as severe recurrent infections.

Referenzen aus Leitlinien

62. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3279–89.
63. 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. *Ann Rheum Dis* 2007;66:163–8.
64. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004;50:2264–72.
65. Mease PJ, Woolley JM, Singh A, Tsuji W, Dunn M, Chiou CF. Patient-reported outcomes in a randomized trial of etanercept in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2010;37:1221–7.
66. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 2000;356:385–90.
69. Karanikolas GN, Koukli EM, Katsalira A, Arida A, Petrou D, Komninou E, et al. Adalimumab or cyclosporine as monotherapy and in combination in severe psoriatic arthritis: results from a prospective 12-month nonrandomized unblinded clinical trial. *J Rheumatol* 2011;38:2466–74.
72. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, et al. 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). *Ann Rheum Dis* 2014;73:48–55.
73. Gladman D, Fleischmann R, Coteur G, Woltering F, Mease PJ. Effect of certolizumab pegol on multiple facets of psoriatic arthritis as reported by patients: 24-week patient-reported outcome results of a phase III, multicenter study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:1085–92.
74. Genovese MC, Mease PJ, Thomson GT, Kivitz AJ, Perdok RJ, Weinberg MA, et al. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol* 2007;34:1040–50.
75. Antoni C, Krueger GG, de Vlam K, Birbara C, Beutler A, Guzzo C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1150–7.
76. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor α antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009;60:976–86.
77. Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 2005;52:1227–36.
78. Torii H, Nakagawa H, Japanese Infliximab Study Investigators. Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Dermatol Sci* 2010;59:40–9.
83. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, Birbara CA, Jaworski J, Aelion J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis* 2016;75:1065–73.
84. Cutolo M, Myerson GE, Fleischmann RM, Liote F, Diaz-Gonzalez F, Van den Bosch F, et al. A phase III, randomized, controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis: results of the PALACE 2 Trial. *J Rheumatol* 2016;43:1724–34.
85. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, et al. Longterm (52-week) results of a phase III randomized, controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2015;42:479–88.
86. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1020–6.
87. Gottlieb AB, Langley RG, Philipp S, Sigurgeirsson B, Blauvelt A, Martin R, et al. Secukinumab improves physical function in subjects with plaque psoriasis and psoriatic arthritis: results from two randomized, phase 3 trials. *J Drugs Dermatol* 2015;14:821–33.
88. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014;371:326–38.
89. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, Okada M, Cuchacovich RS, Shuler CL, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve 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.
90. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015;386:1137–46.
91. McInnes IB, Sieper J, Braun J, Emery P, van der Heijde D, Isaacs JD, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:349–56.
92. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, et al. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2015;373:1329–39.
93. Mease PJ, Genovese MC, Greenwald MW, Ritchlin CT, Beaulieu AD, Deodhar A, et al. Brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2014;370:2295–306.

94. Nakagawa H, Niuro H, Ootaki K, Japanese Brodalumab Study Group. Brodalumab, a human anti-interleukin-17-receptor antibody in the treatment of Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: efficacy and safety results from a phase II randomized controlled study. *J Dermatol Sci* 2016;81:44–52.
95. Papp K, Menter A, Strober B, Kricorian G, Thompson EH, Milmont CE, et al. Efficacy and safety of brodalumab in subpopulations of patients with difficult-to-treat moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:436–9.
96. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3) results from two phase 3 randomised trials. *Lancet* 2015;386:541–51.
97. Rungapiromnan W, Yiu ZZN, Warren RB, Griffiths CE, Ashcroft DM. Impact of biologic therapies on risk of major adverse cardiovascular events in patients with psoriasis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2017;176:890–901.
98. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet* 2013;382:780–9.
99. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Li S, Guzzo C, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009;373:633–40.
100. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:990–9.
101. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med* 2010;362:118–28.
102. Gupta AK, Daigle D, Lyons DC. Network meta-analysis of treatments for chronic plaque psoriasis in Canada. *J Cutan Med Surg* 2014;18:371–8.
103. Mease P, Genovese MC, Gladstein G, Kivitz AJ, Ritchlin C, Tak PP, et al. Abatacept in the treatment of patients with psoriatic arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Arthritis Rheum* 2011;63:939–48.
104. Mease PJ, Gottlieb AB, van der Heijde D, FitzGerald O, Johnsen A, Nys M, et al. Efficacy and safety of abatacept, a T-cell modulator, in a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1550–8.
105. Menter MA, Papp KA, Cather J, Leonardi C, Pariser DM, Krueger JG, et al. Efficacy of tofacitinib for the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis in patient subgroups from two randomised Phase 3 trials. *J Drugs Dermatol* 2016;15:568–80.
106. Fraser AD, van Kwijk AW, Westhovens R, Karim Z, Wakefield R, Gerards AH, et al. A randomised, double blind, placebo controlled, multicentre trial of combination therapy with methotrexate plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:859–64.
107. Combe B, Behrens F, McHugh N, Brock F, Kerkmann U, Kola B, et al. Comparison of etanercept monotherapy and combination therapy with methotrexate in psoriatic arthritis: results from 2 clinical trials. *J Rheumatol* 2016;43:1063–7.
108. Zachariae C, Mork NJ, Reunala T, Lorentzen H, Falk E, Karvonen SL, et al. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol* 2008;88:495–501.
109. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, Heiberg MS, Lexberg AS, Rodevand E, et al. The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: results from 440 patients included in the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:132–7.

Spanish Society of Rheumatology (SER), 2018 [8].

Spanish Society of Rheumatology (SER)

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

Fragestellung

This guideline focus on the care of those patients affected by axial spondyloarthritis (axSpA) or psoriatic arthritis (PsA). Only adult patients are included, and the clinical area being addressed is the treatment of these diseases.

Outside the scope:

- The population under 18 years of age.
- Recommendations about diagnosis, prevention, monitoring, and prognosis.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Update der Leitlinie von 2015
- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte, Finanzierung und 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.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE database (via PubMed), EMBASE (Elsevier), the Cochrane Library (Wiley Online Library), and Cinahl (EBSCOhost). The question regarding physiotherapy was researched in PEDro (Physiotherapy Evidence Database).
- Initially, all search strategies sought only to recover the primary studies in the aforementioned databases. However, if the results proved to be poor or inconsequential, then a supplemental search by hand among the bibliography in the most relevant documents was conducted. Further material was included after consulting with investigators and reviewers. This helped identify those studies published since the initial search until the current guideline were created, 2015.
- revision was completed in 2016; subsequently panelists identified some studies which had been published in 2017 and were included in the evidence corpus.

LoE

- The level of scientific evidence was evaluated using a modified version of the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine

GoR

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

Sonstige methodische Hinweise

Zielpopulation der LL sind erwachsene Patienten mit Psoriasis-Arthritis (und axialer Spondyloarthritis). Die juvenile Form ist nicht abgedeckt.

Recommendations

7. Treatment of Psoriatic Arthritis (PsA)

Clinical Question 12 In patients with psoriatic arthritis , what is the efficacy for DMARDs in its peripheral, axial, enthesitis, dactylitis, uveitis, skin and nail domains?

Summary of Evidence

The use of Apremilast in patients with peripheral PsA after an inadequate response or intolerance to DMARD shows greater efficacy than the placebo (measured as ACR20 response increase and decrease of DAS28 (CRP)), functional capacity (HAQ-DI) and global assessment

of doctor and patient). It also improves enthesitis measured by MASES and dactylitis (200-202). However, there is no evidence Apremilast reduces radiographic progression or that it improves axial manifestations or uveitis. (LoE 1b)

Recommendation

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).

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, Evidence level 2b).

Clinical Question 13 In patients with psoriatic arthritis, is the combined treatment of MTX and biological therapy (BT) more efficient than treatment with BT in monotherapy?

Summary of Evidence

- In analyzing secondary subgroups (post hoc analysis, no direct comparisons), no significant differences were observed in the effectiveness biological monotherapy (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab) compared with the combined use of methotrexate and biological therapy (183, 217-219). (LoE 2b)
- When the effectiveness of ustekinumab in monotherapy (doses of 45mg and 90mg) was compared with the combined of ustekinumab and methotrexate, patient response proved quite similar (184, 185) (LoE 2b-)
- There are no differences in the safety profiles of biological monotherapy and combined use of biological therapy and methotrexate (183-185, 200, 217-219) (LoE 2b)
- Data from population registries have shown that the maintenance rate of biological therapy (adalimumab, infliximab) can be extended when used in combination with methotrexate (220-222). (LoE 2b, 4)

Recommendation

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).

Clinical Question 14 In adults with PsA with axial and/or peripheral affectation refractory to an anti-TNF, is treatment with a second biological therapy efficient?

Summary of Evidence

Favorable response rates (ACR20/50/70, EULAR and DAS28) were shown in patients when changed to a second iTNF agent, although generally with lower values than those obtained in patients not previously exposed to these drugs (125, 185, 191, 237-239). (LoE 1b)

Some studies show a slight reduction in the survival of the second biological therapy compared to the first and clearly worse in the third (221, 222, 240-243). (LoE 2b)

There are no studies comparing the usefulness of a using a second iTNF against a change in the therapeutic target (IL12/23 or anti-IL17A).

Recommendation

Switching to another biological therapies albeit another i-TNFi 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).

Clinical Question 15 In patient with PsA, does treatment with DMARDs or biological therapies reduce CVD mortality?

Summary of Evidence

There are insufficient studies assessing the effects of using biological agents and other DMARDs in CVD events in patients with PsA (244, 245). (LoE 2a)

Some studies suggest TNFi and MTX acting as inflammation inhibitors may have cardioprotective effects. However, long-term quality prospective studies are required to explore the effects of said drugs on CVD morbimortality (244, 245). (LoE 2a)

Recommendation

CVD risk profile should be considered both in assessing and treating these patients. (Grade D recommendation).

Referenzen aus Leitlinien

125. Rudwaleit M, Van den Bosch F, Kron M, Kary S, Kupper H. Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis research & therapy*. 2010;12(3):R117.
183. Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman DD, et al. Golimumab in psoriatic arthritis: one-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(8):2504-17.
184. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013;382(9894):780-9.
185. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumor necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(6):990-9.
191. Mease P, Maldonado M, Wollenhaupt J, Deodhar A, Gladman D, Stach C, et al. Effect of certolizumab pegol over 48 weeks on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis with and without prior tumor necrosis factor inhibitor exposure. *Journal of rheumatology* [Internet]. 2014; 41(7):[1447-8 pp.]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.22500>
200. Schett G, Wollenhaupt J, Papp K, Joos R, Rodrigues JF, Vessey AR, et al. Oral apremilast in the treatment of active psoriatic arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(10):3156-67.
201. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(6):1020-6.
202. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, et al. Longterm (52-week) results of a phase III randomized, controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis. *Journal of Rheumatology*. 2015;42(3):479-88.
217. Behrens F, Canete JD, Olivieri I, van Kuijk AW, McHugh N, Combe B. Tumor necrosis factor inhibitor monotherapy vs combination with MTX in the treatment of PsA: a systematic review of the literature. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2015;54(5):915-26.
218. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Van Der Heijde D, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: Results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(9):1689-94.
219. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, Krueger GG, Gladman DD, Van Der Heijde D, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 2 years of golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: Results from a long-term extension of the randomised, placebo-controlled GO-REVEAL study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;72(11):1777-85.
220. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, Heiberg MS, Lexberg AS, Rodevand E, et al. The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: results from 440 patients included in the NOR-DMARD study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(1):132-7.
221. Glinborg B, Ostergaard M, Dreyer L, Krogh NS, Tarp U, Hansen MS, et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(2):382-90.

222. Kristensen LE, Gulfe A, Saxne T, Geborek P. Efficacy and tolerability of anti-tumour necrosis factor therapy in psoriatic arthritis patients: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group register. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(3):364-9.
237. Genovese MC, Mease PJ, Greenwald MW, Ritchlin CT, Beaulieu AD, Deodhar A, et al. Efficacy and safety of brodalumab over one year in patients with psoriatic arthritis with and without prior exposure to a biologic. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73.
238. Gladman DD, Sampalis JS, Illouz O, Guerette B. Responses to adalimumab in patients with active psoriatic arthritis who have not adequately responded to prior therapy: effectiveness and safety results from an open-label study. *The Journal of rheumatology*. 2010;37(9):1898-906.
239. Mease P, Genovese MC, Gladstein G, Kivitz AJ, Ritchlin C, Tak PP, et al. Abatacept in the treatment of patients with psoriatic arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(4):939-48.
240. Coates LC, Cawkwell LS, Ng NW, Bennett AN, Bryer DJ, Fraser AD, et al. Sustained response to long-term biologics and switching in psoriatic arthritis: results from real life experience. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(5):717-9.
241. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, Heiberg MS, Kalstad S, Rodevand E, et al. Switching between TNF inhibitors in psoriatic arthritis: data from the NOR-DMARD study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(11):1840-4.
242. Ruwaard J, Kneepkens E, Marsman A, Vogelzang E, Van Der Horst-Bruinsma IE, Rispens T, et al. Efficacy of switching tumor necrosis factor α inhibitor to a second tumor necrosis factor α inhibitor and the influence of drug levels and anti-drug antibodies in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74:271.
243. Soubrier AS, Bele-Philippe P, Cortet B, Ramdane-Sebbane N, Bacle-Boutry MA, Lemeunier L, et al. Treatment response, drug survival and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy in 193 patients with psoriatic arthritis: a twelve-year "real life" experience. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2015;82(1):31-7.
244. Armstrong AW, Brezinski EA, Follansbee MR, Armstrong EJ. Effects of biologic agents and other disease-modifying antirheumatic drugs on cardiovascular outcomes in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. *Current pharmaceutical design*. 2014;20(4):500-12.
245. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(3):480-9.

Gossec L et al., 2016 [5].

European League Against Rheumatism (EULAR)

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

Fragestellung

Update the recommendations of 2012

Methodik

Grundlage der Leitlinie (siehe

- Update der Version 2012;
- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- The search was performed in Medline, Embase and The Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central), on 17 December 2014

LoE

- Oxford Levels of Evidence

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

- GRADE

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

- Patients were defined as adults (≥ 18 years old) with a clinical diagnosis of PsA
- Intervention was defined as any disease modifying antirheumatic drug (DMARD), either biological (bDMARD) or synthetic (sDMARD); comparator was any bDMARD, sDMARD, glucocorticoid, NSAID, combination of any of these or placebo (PBO).

Recommendations

| Recommendations | Level of evidence | Grade of recommendation | Level of agreement (mean \pm SD) |
|---|-------------------|-------------------------|------------------------------------|
| 5. In patients with peripheral arthritis and an inadequate response to at least one csDMARD, therapy with a bDMARD, usually a TNF inhibitor, should be commenced | 1b | B | 9.5 \pm 0.7 |
| 6. In patients with peripheral arthritis and an inadequate response to at least one csDMARD, in whom TNF inhibitors are not appropriate, bDMARDs targeting IL12/23 or IL17 pathways may be considered | 1b | B | 9.1 \pm 1.1 |
| 7. In patients with peripheral arthritis and an inadequate response to at least one csDMARD, in whom bDMARDs are not appropriate, a targeted synthetic DMARD such as a PDE4-inhibitor may be considered | 1b | B | 8.5 \pm 1.4 |



| Recommendations | Level of evidence | Grade of recommendation | Level of agreement (mean±SD) |
|--|-------------------|-------------------------|------------------------------|
| 8. In patients with active enthesitis and/or dactylitis and insufficient response to NSAIDs or local glucocorticoid injections, therapy with a bDMARD should be considered, which according to current practice is a TNF inhibitor | 1b | B | 9.1±1.2 |
| 9. In patients with predominantly axial disease that is active and has insufficient response to NSAIDs, therapy with a bDMARD should be considered, which according to current practice is a TNF inhibitor | 1b | B | 9.6±0.6 |
| 10. In patients who fail to respond adequately to a bDMARD, switching to another bDMARD should be considered, including switching between TNF inhibitors | 1b | B | 9.6±0.7 |

The level of evidence was determined for different parts of the recommendation (referred to as a and b) where necessary. The level of agreement was computed as a 0–10 scale.

bDMARD, biological DMARD; CRP, C reactive protein; csDMARDs, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, such as methotrexate, sulfasalazine or leflunomide; ESR, erythrocyte sedimentation rate; EULAR, European League Against Rheumatism; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; PDE, phosphodiesterase; PsA, psoriatic arthritis; TNF, tumour necrosis factor.

Referenzen aus Leitlinien

4 Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:319–26.

73 Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, et al. Tumour necrosis factor α blockers are more effective than methotrexate in the inhibition of radiographic joint damage progression among patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1007–11.

74 Glinborg B, Østergaard M, Dreyer L, et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumour necrosis factor α therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum* 2011;63:382–90.

75 Kristensen LE, Gülfe A, Saxne T, et al. Efficacy and tolerability of anti-tumour necrosis factor therapy in psoriatic arthritis patients: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group register. *Ann Rheum Dis* 2008;67:364–9.

76 Park W, Hrycaj P, Jeka S, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1605–12.

77 Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, et al. The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: results from 440 patients included in the NOR-DMARD study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:132–7.

78 Baranauskaitė A, Raffayová H, Kungurov NV, et al. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naïve patients: the RESPOND study. *Ann Rheum Dis* 2012;71: 541–8.

79 Palazzi C, D'Angelo S, Leccese P, et al. Safety of anti-tumour necrosis factor agents in psoriatic arthritis—an update. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:191–6.

80 Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009;373:633–40.

81 Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1000–6.

82 Kavanaugh A, Menter A, Mendelsohn A, et al. Effect of ustekinumab on physical function and health-related quality of life in patients with psoriatic arthritis: a randomized, placebo-controlled, phase II trial. *Curr Med Res Opin* 2010;26: 2385–92.

83 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.

84 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, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:990–9.

85 Sofen H, Smith S, Matheson RT, et al. Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1032–40.

86 Kopp T, Riedl E, Bangert C, et al. Clinical improvement in psoriasis with specific targeting of interleukin-23. *Nature* 2015;521:222–6.

87 McInnes IB, Sieper J, Braun J, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:349–56.

88 McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015;386:1137–46.

89 Helliwell P, Coates L. Interleukin-17 inhibition in psoriatic arthritis. *Lancet* 2015;386:1114–16.

90 Mease PJ, Genovese MC, Greenwald MW, et al. Brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2014;370:2295–306.

91 Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1020–6.

92 Schett G, Wollenhaupt J, Papp K, et al. Oral apremilast in the treatment of active psoriatic arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2012;64:3156–67.

93 Strand V, Schett G, Hu C, et al. Patient-reported Health-related Quality of Life with apremilast for psoriatic arthritis: a phase II, randomized, controlled study. *J Rheumatol* 2013;40:1158–65.

94 Orbai A-M, Weitz J, Siegel EL, et al. Systematic review of treatment effectiveness and outcome measures for enthesitis in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2014;41:2290–4.

95 Rose S, Toloza S, Bautista-Molano W, et al. GRAPPA Dactylitis Study Group. Comprehensive treatment of dactylitis in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2014;41:2295–300.

- 96 van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP, et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:905–8.
- 97 Baeten D, Baraliakos X, Braun J, 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.
- 98 Moverley A, Coates L, Marzo-Ortega H, et al. A feasibility study for a randomised controlled trial of treatment withdrawal in psoriatic arthritis (REmoval of treatment for patients in REmission in psoriatic ArThritis (RETREAT (F)). *Clin Rheumatol* 2015;34:1407–12.
- 99 Janta I, Martínez-Estupiñán L, Valor L, et al. Comparison between full and tapered dosages of biologic therapies in psoriatic arthritis patients: clinical and ultrasound assessment. *Clin Rheumatol* 2015;34:935–42.
- 100 Araujo EG, Finzel S, Englbrecht M, et al. High incidence of disease recurrence after discontinuation of disease-modifying antirheumatic drug treatment in patients with psoriatic arthritis in remission. *Ann Rheum Dis* 2015;74:655–60.
- 101 Mease P. Is reduction or discontinuation of therapy an acceptable possibility in psoriatic arthritis? *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(4 Suppl 78):S59–62.
- 102 Chimenti MS, Esposito M, Giunta A, et al. Remission of psoriatic arthritis after etanercept discontinuation: analysis of patients' clinical characteristics leading to disease relapse. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013;26:833–8.

Methodik zur Leitlinie:

- 13 van der Heijde D, Aletaha D, Carmona L, et al. 2014 Update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. *Ann Rheum Dis* 2015;74:8–13.
- 14 Ramiro S, Smolen JS, Landewé R, et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:490–8.
- 15 Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336:1049–51.

Santos MJ et al., 2016 [6].

2016 update of the Portuguese recommendations for the use of biological therapies in children and adolescents with Juvenile Idiopathic Arthritis

Fragestellung

To provide evidence-based guidance for the rational and safe prescription of biological therapies in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis (JIAs), considering the latest available evidence and the new licensed biologics.

Methodik

- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Update der Versionen 2007 und 2011

Recherche/Suchzeitraum:

- literature search was performed, through November 2015, using primarily MEDLINE

LoE und GoE

- k.A.
- The level of agreement was voted online, using a 1–10 scale with a vote of 1 meaning total disagreement and 10 meaning full agreement with the recommendation.

Sonstige methodische Hinweise

- Zielpopulation juvenile idiopathische Arthritis
- „Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz für die juvenile Zielpopulation, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.“

Recommendation for the use of biological Therapy in juvenile idiopathic arthritis

| General principles | Level evidence | Agreement Mean(SD) |
|--|----------------|--------------------|
| Biological therapy for enthesitis-related arthritis | | |
| 11 Biological therapy should be considered in active polyarthritis and/or active enthesitis ERA patients with inadequate response to NSAIDs, at least one csDMARD, including MTX, and glucocorticoid injections, if appropriate | 1b | 9.2 (1.0) |
| 12 TNFi are recommended for refractory ERA | 1b | 9.6 (0.2) |
| 13 Assessment of response and the decision to maintain bDMARD should be performed no longer than 3 months after starting treatment in ERA patients. Biologic treatment should only be maintained in patients who achieve at least an ACRPed 50 and have documented improvement of enthesitis | 1b; 5 | 8.9 (1.1) |
| Biological therapy for juvenile psoriatic arthritis | | |
| 14 Biological therapy should be considered in jPsA patients who failed at least one csDMARD, including MTX in recommended doses for at least 3 months, unless contraindication, toxicity or intolerance | 1b | 9.5 (0.7) |
| 15 TNFi are recommended for refractory jPsA. Other biologics may be considered in case of inadequate response and/or major cutaneous involvement | 1b | 9.4 (0.8) |
| 16 Assessment of response and the decision to maintain treatment should be performed no longer than 3 months after starting a biologic in jPsA patients. Biologic treatment should only be maintained in patients who achieve at least an ACRPed 50 and have documented improvement of extra-articular involvement (skin, dactylitis and enthesitis if applicable) | 1b; 5 | 8.9 (0.9) |

Referenzen aus Leitlinien

18. Horneff G, Burgos-Vargas R, Constantin T, et al. Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1114-1122.
40. Tse SM, Burgos-Vargas R, Laxer RM. Anti-tumor necrosis factor alpha blockade in the treatment of juvenile spondylarthropathy. *Arthritis and rheumatism.* 2005;52(7):2103-2108.
41. Hugel B, Burgos-Vargas R, Inman RD, et al. Long-term outcome of anti-tumor necrosis factor alpha blockade in the treatment of juvenile spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(3):424-431.
56. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1110-1117.
69. Jansson AF, Sengler C, Kuemmerle-Deschner J, et al. B cell depletion for autoimmune diseases in paediatric patients. *Clin Rheumatol.* 2011;30(1):87-97.
83. van Rossum MA, van Soesbergen RM, Boers M, et al. Long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis following a placebo-controlled trial: sustained benefits of early sulfasalazine treatment. *Annals of the rheumatic diseases.* 2007;66(11):1518-1524.
84. Burgos-Vargas R, Vazquez-Mellado J, Pacheco-Tena C, Hernandez-Garduno A, Goycochea-Robles MV. A 26 week randomised, double blind, placebo controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies. *Annals of the rheumatic diseases.* 2002;61(10):941-942.
85. Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 2005;294(13):1671-1684.
86. Horneff G, Foeldvari I, Minden K, et al. Efficacy and safety of etanercept in patients with the enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(8):2240-2249.
87. Burgos-Vargas R, Tse SM, Horneff G, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Study of Adalimumab in Pediatric Patients With Enthesitis-Related Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2015;67(11):1503-1512.
88. Jadon DR, Ramanan AV, Sengupta R. Juvenile versus adult-onset ankylosing spondylitis — clinical, radiographic, and social outcomes. a systematic review. *J Rheumatol.* 2013;40(11):1797-1805.
89. Ravindran V, Scott DL, Choy EH. A systematic review and metaanalysis of efficacy and toxicity of disease modifying anti-rheumatic drugs and biological agents for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(6):855-859.
90. Stoll ML, Zurakowski D, Nigrovic LE, Nichols DP, Sundel RP, Nigrovic PA. Patients with juvenile psoriatic arthritis comprise two distinct populations. *Arthritis Rheum.* 2006;54(11):3564-3572.
91. Nash P. Therapies for axial disease in psoriatic arthritis. A systematic review. *J Rheumatol.* 2006;33(7):1431-1434.
92. Henrickson M, Reiff A. Prolonged efficacy of etanercept in refractory enthesitis-related arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31(10):2055-2061.
93. Horneff G. Update on biologics for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13(3):361-376.
94. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1020-1026.

95. Landells I, Marano C, Hsu MC, et al. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(4):594-603.
96. Otten MH, Prince FH, Ten Cate R, et al. Tumour necrosis factor (TNF)-blocking agents in juvenile psoriatic arthritis: are they effective? *Ann Rheum Dis.* 2011;70(2):337-340.

3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Keine

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 3 of 12, March 2019)
am 07.03.2019

| # | Suchfrage |
|---|--|
| 1 | [mh "Arthritis, Juvenile"] |
| 2 | juvenile near/4 arthrit*:ti,ab,kw |
| 3 | jia:ti,ab,kw |
| 4 | (OR #1-#3) |
| 5 | #4 with Cochrane Library publication date from Mar 2014 to present |

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 07.03.2019

| # | Suchfrage |
|---|---|
| 1 | Arthritis, Juvenile[mh] |
| 2 | (juvenile*[tiab] OR child*[tiab]) AND arthrit*[tiab] |
| 3 | (pediatric[tiab] OR paediatric[tiab] OR child*[tiab]) AND rheumatic[tiab] AND disease*[tiab] |
| 4 | #1 OR #2 OR #3 |
| 5 | (#4) AND ((Meta-Analysis[ptyp] 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 systematic 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 (systematic review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR |

| | |
|---|--|
| | (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))) |
| 6 | ((#5) AND ("2014/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp])) |

Leitlinien in Medline (PubMed) am 11.03.2019

| # | Suchfrage |
|---|--|
| | Arthritis, Juvenile[mh] |
| 2 | (juvenile*[tiab] OR child*[tiab]) AND arthrit*[tiab] |
| 3 | (pediatric[tiab] OR paediatric[tiab] OR child*[tiab]) AND rheumatic[tiab] AND disease*[tiab] |
| 4 | #1 OR #2 OR #3 |
| 5 | (#4) 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>) |
| 6 | ((#5) AND ("2014/03/01"[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])) |

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis) vom 21. Februar 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 11.03.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3681/2019-02-21_AM-RL-XII_Tofacitinib_D-373.pdf.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/AMR in Anlage 4: Therapiehinweis zu Adalimumab vom 21. November 2006 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2006. [Zugriff: 11.03.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-346/2006-11-21-AMR4-Adalimumab_BAnz.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 02. Juni 2016 - Secukinumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 11.03.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-208/2016-06-02_Geltende-Fassung_Secukinumab_nAWG_D-202.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. August 2018 - Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis) [online]. Berlin (GER): GBA; 2018. [Zugriff: 11.03.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-350/2018-08-16_Geltende-Fassung_Ixekizumab_D-343.pdf.
5. **Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, de Wit M, Cutolo M, Dougados M, et al.** European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. 2016;75(3):499-510.
6. **Santos MJ, Conde M, Mourao AF, Ramos FO, Cabral M, Brito I, et al.** 2016 update of the Portuguese recommendations for the use of biological therapies in children and adolescents with Juvenile Idiopathic Arthritis. Acta Reumatol Port 2016;41(3):194-212.
7. **Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, Deal C, Deodhar A, et al.** 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol 2019;71(1):5-32.
8. **Spanish Society of Rheumatology (SER)**. Clinical practice guideline for the treatment of patients with axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis; Update 2015 [online]. Madrid (ESP): SER; 2018. [Zugriff: 11.03.2019]. URL: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/06/ENGLISH_updated_GPC_Treatment_SpondyloArthritis.pdf.

Anhang

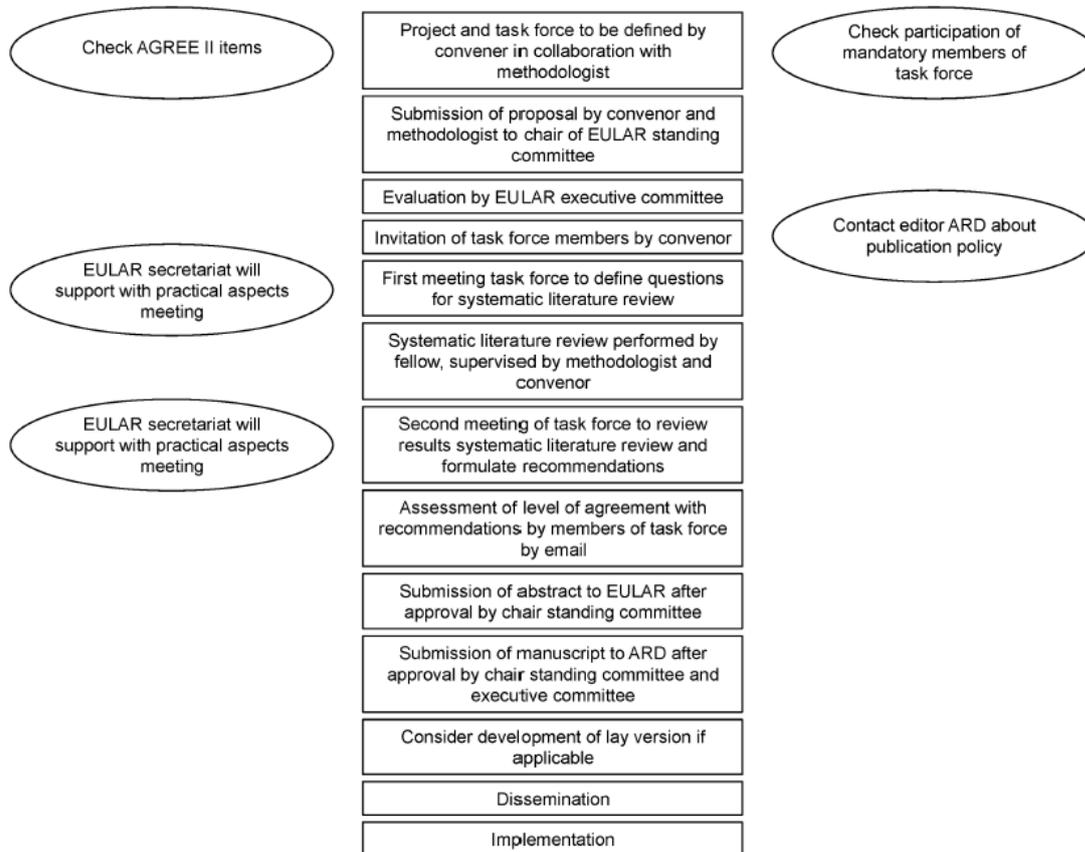


Abbildung 1: Flowchart of various steps during development of recommendations. AGREE, Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation; ARD, Annals of Rheumatic Diseases [5]