

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):

Upadacitinib

Vom 16. Februar 2023

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekostenermittlung	15
4. Verfahrensablauf	15
5. Beschluss	17
6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	24
B. Bewertungsverfahren	29
1. Bewertungsgrundlagen	29
2. Bewertungsentscheidung	29
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	29
2.2 Nutzenbewertung	29
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	30
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	31
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	35
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	36
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	36

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	37
5.1	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.....	37
5.2	Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.....	52
5.3	Stellungnahme der Galapagos Biopharma Germany GmbH.....	59
5.4	Stellungnahme der UCB Pharma GmbH.....	64
5.5	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	69
D.	Anlagen	73
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	73
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	79

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

Am 27. Juli 2022 hat Upadacitinib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 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, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 24. August 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 Wirkstoff mit

dem neuen Anwendungsgebiet „zur Behandlung der aktiven nicht röntgenologischen axialen Spondyloarthritis bei erwachsenen Patienten mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 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 Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren 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 Upadacitinib nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Upadacitinib (Rinvoq) gemäß Fachinformation

Rinvoq wird angewendet zur Behandlung der aktiven nicht röntgenologischen axialen Spondyloarthritis bei erwachsenen Patienten mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.02.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Upadacitinib:

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

- ein TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder ein IL-17 Inhibitor (Secukinumab oder Ixekizumab)

b) Erwachsene mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Upadacitinib:

- der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder ein IL-17 Inhibitor (Secukinumab oder Ixekizumab)

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

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

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

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

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

zu 1. Neben Nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR/NSAID) u.a. zur symptomatischen Therapie von Schmerz und Entzündung sind im Anwendungsgebiet Glukokortikoide und Biologika zugelassen. Biologika sind im Anwendungsgebiet nach einem Versagen auf konventionelle Therapien (bzw. bei Kontraindikation von NSAR) von der Zulassung umfasst. Im vorliegenden Indikationsgebiet sind dies die TNF- α -Inhibitoren Adalimumab, Golimumab, Certolizumab pegol, Etanercept und die IL-17-Inhibitoren Ixekizumab und Secukinumab.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung zu Lasten der GKV kommt in dem Anwendungsgebiet nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

zu 3. Zur Behandlung der nicht-röntgenologischen Form der axialen Spondyloarthritis liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Ixekizumab vom 21. Januar 2021 und für den Wirkstoff Secukinumab vom 18. Februar 2021 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 und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. 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.

Sowohl die deutsche S3-Leitlinie² von 2019, als auch die aktuelle europäische ASAS-EULAR-Leitlinie³ von 2022 sieht den evidenzbasierten Einsatz von NSAR in der konventionellen (Erstlinien-)Therapie der axSpA vor (symptomatisch oder Dauereinsatz). Nach Versagen einer Therapie mit NSAR bzw. der konventionellen Therapie wird auf Basis der vorhandenen Evidenz der Einsatz von Biologika (bDMARDs) empfohlen. Konventionelle, klassische DMARDs (u.a. MTX, Sulfasalazin, Leflunomid) sind im Anwendungsgebiet axSpA weder zugelassen, noch wird ihr Einsatz durch die vorhandene Evidenz gestützt. Die Leitlinien unterscheiden bei den Biologika zwischen den älteren TNF- α -Inhibitoren und den neueren Biologika. Innerhalb der Wirkstoffklasse der TNF- α -Inhibitoren hingegen erfolgt keine Unterscheidung bei der Therapieempfehlung; innerhalb der in Deutschland zugelassenen TNF- α -Inhibitoren erfolgt demnach keine Priorisierung. Des Weiteren liegen auch keine Head-to-Head-Vergleiche der Wirkstoffe untereinander vor, die ggf. eine Priorisierung zulassen würden; zum überwiegenden Teil fußt die Evidenz auf RCTs mit Placebo-Vergleichen.

In der Gesamtschau konzentrieren sich die Therapieempfehlungen bei der axialen Spondyloarthritis nach Versagen einer konventionellen Therapie auf den Einsatz von Biologika. Für das Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten nach Versagen einer konventionellen Therapie bzw. von NSAR nach Einschätzung des Arztes eine Weiterführung der alleinigen konventionellen Therapie mit NSAR oder Glukokortikoiden nicht (mehr) angezeigt ist. Die kürzlich aktualisierte EULAR-LL³ differenziert in ihren Therapieempfehlungen explizit nicht zwischen der röntgenologischen und der nicht-röntgenologischen Form der axSpA, da sich die Patientinnen und Patienten in Bezug auf die klinische Präsentation, die Krankheitslast, einschließlich Begleiterkrankungen, der erhaltenen Behandlung und dem Ansprechen als weitgehend ähnlich erwiesen hätten. Auch nach der deutsche S3-Leitlinie² handelt es sich bei r-axSpA und nr-axSpA um ein Krankheitsbild. Eine Unterscheidung nach Schweregrad der axSpA wird in der zugrunde liegenden Evidenz ebenso nicht deutlich: Weder die deutsche S3-Leitlinie², noch die EULAR-LL³ oder die EMA-Guideline⁴ unterscheiden bei ihren Empfehlungen zur axSpA nach Schweregrad. Vielmehr wird eine Therapieentscheidung im Versorgungsalltag in Abhängigkeit von der Krankheitsmanifestation (z.B. axial, peripher), dem Versagen auf Vortherapien sowie in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität getroffen. Nach Versagen einer konventionellen Therapie kommen auch für die Behandlung der nicht-röntgenologischen Unterform der axSpA Biologika zur Anwendung. Für Ixekizumab und Secukinumab wurde durch den G-BA kein Zusatznutzen festgestellt, da keine geeigneten Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen.

2 Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh). Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 060-003. Version 2019. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019. [Zugriff: 07.04.2020].

3 ASAS-EULAR Empfehlungen: Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. Ann Rheum Dis 2023;82(1):19-34.

4 EMA Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Axial Spondyloarthritis – Adopted guideline (CPMP/EWP/4891/03 Rev.1) 12 October 2017; EMA Draft Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Axial Spondyloarthritis - Draft (CPMP/EWP/4891/03 Rev.1) 2016.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Da sich die Therapieempfehlungen in der kürzlich aktualisierten EULAR-LL³ im Anwendungsgebiet der axSpA – einschließlich der nr-axSpA - insbesondere nach dem Kriterium Versagen auf Vorthapien stützt, umfasst das vorliegende Anwendungsgebiet sowohl Patientinnen und Patienten, die nur unzureichend auf eine Behandlung mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben (sog. „Zweitlinientherapie“), als auch Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika ansprechen (sog. „Drittlinientherapie“). Da sich diese beiden Patientenpopulationen im bisherigen klinischen Verlauf sowie in Bezug auf die Therapieempfehlungen unterscheiden, wird nun eine Unterteilung in zwei Patientenpopulation vorgenommen. Zudem lassen sich keine unterscheidenden Kriterien zwischen r-axSpA und der nr-axSpA ableiten, so dass ein abweichendes Vorgehen bzgl. einer Aufteilung bzw. Nicht-Aufteilung der Patientenpopulation nicht mehr sachgerecht ist. Auch wenn sich diese Perspektive in der Vergangenheit bereits angedeutet hat, manifestiert die aktualisierte EULAR-LL³ die klinische Auffassung, nach der die Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet nach Vorthapien aufzuteilen ist. Diese Patientenaufteilung entspricht den Aussagen von klinischen Sachverständigen.

Bislang wurden für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, nachgewiesen durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben, TNF- α -Inhibitoren (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen. Dies entspricht unter Berücksichtigung der Stellungnahmen nicht der aktuellen Versorgungssituation. In der Versorgungspraxis haben sich die IL-17-Inhibitoren Secukinumab und Ixekizumab seit ihrer Zulassung im Anwendungsgebiet im April 2020 respektive Juni 2020 für die Behandlung der nr-axSpA nach Therapieversagen auf NSAR neben den TNF- α -Inhibitoren als gleichrangige Therapieoptionen etabliert. In der im Januar 2023 aktualisierten EULAR-LL³ werden TNF- α -Inhibitoren und IL-17-Inhibitoren - auch in Ermangelung von Head-to-Head-Vergleiche der Wirkstoffe - ebenfalls als gleichrangig angesehen. Aus diesem Grund erachtet der G-BA es als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zum jetzigen Zeitpunkt zu ändern und an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen, in dem die beiden Wirkstoffe Secukinumab und Ixekizumab ergänzt werden.

Somit kommen nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse für die „Zweitlinientherapie“ (Versagen auf konventionelle Therapien) der nr-axSpA die zugelassenen TNF- α -Inhibitoren (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) und die IL-17-Inhibitoren Secukinumab und Ixekizumab als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen in Betracht.

Für die „Drittlinientherapie“ der nr-axSpA nach Versagen eines ersten TNF- α -Inhibitors bzw. IL-17-Inhibitors ist die Evidenz insgesamt schwächer gegenüber der „Zweitlinientherapie“. Ungeachtet dessen erlaubt auch nach Versagen eines Biologikums die vorhandene Evidenz keine Priorisierung innerhalb der für die „Drittlinientherapie“ in Frage kommenden Wirkstoffe der TNF- α -Inhibitoren (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) bzw. der IL-17-Inhibitoren (Secukinumab oder Ixekizumab). Vielmehr ist es von Komorbiditäten und patientenindividuellen Kriterien sowie von der Vorthapie abhängig, auf welches weitere bDMARD nach Versagen einer ersten Therapie mit einem bDMARD umgestellt wird. Vor diesem Hintergrund wird in dieser Therapielinie der aktiven, nicht-röntgenologischen axSpA derzeit ein Wechsel auf ein anderes zugelassenes und in der Anwendung etabliertes bDMARD als zweckmäßig angesehen. Eine weitere Differenzierung der Patientenpopulationen (z. B. auch hinsichtlich eines Versagens auf 1 vs. >1 bDMARD) wird

aufgrund fehlender einheitlicher Therapieempfehlungen zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorgenommen.

Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus der Arzneimittel in Verbindung mit dem klinischen Verlauf sowie vor dem Hintergrund des vorliegenden Evidenzkörpers werden für die Behandlung Erwachsener mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (Patientengruppe a), TNF- α -Inhibitoren (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder ein IL-17-Inhibitor (Secukinumab oder Ixekizumab) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.; bei den genannten Wirkstoffen handelt es sich um gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen.

Für Erwachsene mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Patientengruppe b), wird ein Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt: der Wechsel auf einen TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab) oder ein IL-17-Inhibitor (Secukinumab oder Ixekizumab); die genannten Wirkstoffe werden als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen angesehen.

Insgesamt hat die nun vorgenommene Anpassung der Patientenpopulationen und der Ergänzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie keinen Einfluss auf das Ergebnis des laufenden Verfahrens.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Upadacitinib wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib keine geeignete direkt-vergleichende Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus wurden auch keine indirekten Vergleiche vorgelegt, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen.

Für die frühe Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie SELECT-AXIS 2 vor. Bei der Studie SELECT-AXIS 2 handelt es sich um eine placebokontrollierte RCT. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, die ein unzureichendes Ansprechen auf eine Therapie mit NSARs zeigten oder für welche eine Therapie mit NSARs nicht angezeigt bzw. nicht geeignet ist. Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zur Behandlung mit Upadacitinib 15 mg 1-mal täglich oder Placebo randomisiert zugeteilt.

In der placebokontrollierten Zulassungsstudie SELECT-AXIS 2 erfolgt keine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, so dass auf Basis dieser Studie für die frühe Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Upadacitinib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

„RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven nicht röntgenologischen axialen Spondyloarthritis bei erwachsenen Patienten mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.“

Für die Nutzenbewertung wurden folgende Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben

und

- b) Erwachsene mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt

Patientengruppe a:

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA ein TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder ein IL-17-Inhibitor (Secukinumab oder Ixekizumab) bestimmt. Der pharmazeutische Unternehmer legt mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine geeigneten direkt-vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus wurden auch keine

indirekten Vergleiche vorgelegt, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen. Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet keine geeigneten Daten vor. In der Gesamtschau ist für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben, der Zusatznutzen für Upadacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe b:

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum – auf einen TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder einen IL-17-Inhibitor (Secukinumab oder Ixekizumab) – bestimmt. Der pharmazeutische Unternehmer legt mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine geeigneten direkt-vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus wurden auch keine indirekten Vergleiche vorgelegt, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen. Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet keine geeigneten Daten vor. In der Gesamtschau ist für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt, der Zusatznutzen für Upadacitinib 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).

Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in der GKV werden die Angaben aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Ixekizumab (Beschluss 21.01.2021) herangezogen.

Auch die damals im Verfahren zu Ixekizumab vorgelegte GKV-Zielpopulation war mit Unsicherheiten behaftet und ist tendenziell unterschätzt. Trotz der Unsicherheiten werden die Zahlen aus dem Ixekizumab-Verfahren als weniger unsicher angesehen als die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Verfahren.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rinvoq (Wirkstoff: Upadacitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Januar 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Upadacitinib sollte durch in der Therapie axialer Spondyloarthritis erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungs- und Informationsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den durch Upadacitinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schweren und opportunistischen Infektionen, einschließlich TB und Herpes Zoster, sowie für Geburtsfehler (Risiko während der Schwangerschaft), MACE und VTE.

Bei Patientinnen und Patienten mit axialer Spondyloarthritis, die nach 16 Wochen der Behandlung kein klinisches Ansprechen zeigen, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen. Bei einigen Patientinnen und Patienten mit anfänglich partiellem Ansprechen kann es im Verlauf der Weiterbehandlung über 16 Wochen hinaus zu Verbesserungen kommen.

Die Wirkstoffklasse der Januskinase-Inhibitoren (JAK) befindet sich derzeit in einem Risikobewertungsverfahren durch das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der European Medicines Agency (EMA)⁵, welches noch nicht durch eine Entscheidung der Europäischen Kommission abgeschlossen wurde. Die Aufnahme neuer Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in die Fachinformation ist zu erwarten. Diese sind dann entsprechend zu beachten.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2023).

Behandlungsdauer:

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.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Upadacitinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a) und b)				
ein TNF- α -Inhibitor				

⁵ https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/rinvoq-epar-product-information-approved-chmp-23-january-2023-pending-endorsement-european_en.pdf

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Adalimumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Certolizumab pegol	kontinuierlich 1 x alle 14 Tage oder 1 x alle 28 Tage	13	1	13
Etanercept	kontinuierlich, 2 x innerhalb von 7 Tagen oder 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Golimumab	1 x monatlich immer am selben Tag	12	1	12
IL-17 Inhibitor				
Secukinumab	1 x monatlich	12	1	12
Ixekizumab	1 x alle 28 Tage	13	1	13

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					
Upadacitinib	15 mg	15 mg	1 x 15 mg	365	365 x 15 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a) und b)					
ein TNF- α -Inhibitor					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Certolizumab pegol	400 mg	400 mg	2 x 200 mg	13	26,0 x 200 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Etanercept	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	104,2	104,2 x 25 mg
Golimumab	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	12	12 x 50 mg
IL-17 Inhibitor					
Secukinumab	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	12,0	12 x 150 mg
Ixekizumab	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	13,0	13 x 80 mg

Kosten:

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

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Upadacitinib	90 RET	3 714,49 €	2,00 €	149,18 €	3 563,31 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab 40 mg ⁶	6 ILO	2 859,17 €	2,00 €	228,57 €	2 628,60 €
Certolizumab pegol 200 mg ⁶	6 ILO	2 859,17 €	2,00 €	228,57 €	2 628,60 €
Etanercept 25 mg ⁶	24 ILO	2 859,17 €	2,00 €	228,57 €	2 628,60 €
Etanercept 50 mg	12 ILO	2 859,17 €	2,00 €	228,57 €	2 628,60 €
Golimumab 50 mg ⁶	3 ILO	2 605,92 €	2,00 €	0,00 €	2 063,92 €
Secukinumab 150 mg	6 PEN	4 653,99 €	2,00 €	187,50 €	4 464,49 €
Ixekizumab 80 mg	3 PEN	3 989,28 €	2,00 €	160,38 €	3 826,90 €
RET = Retard-Tabletten; ILO = Injektionslösung; PEN = Injektionslösung in einem Fertigpen					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2023

⁶ Festbetrag

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Vor der Anwendung von Upadacitinib oder den TNF- α -Inhibitor der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept und Golimumab) sind die Patientinnen und Patienten auf aktive und auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen zu untersuchen. Zudem sind die Patienten vor Beginn einer Therapie mit Upadacitinib oder den TNF- α -Inhibitor der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept und Golimumab) auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Upadacitinib Adalimumab Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	58,00 €	58,00 €
	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,78 €	16,78 €
Upadacitinib Adalimumab Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ⁷	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper	1	5,90 €	5,90 €

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

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
	(GOP 32614)			
	HBV-DNA (GOP 32817) ⁸	1	89,50 €	89,50 €

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Upadacitinib 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 6. November 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 24. August 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Upadacitinib beim G-BA eingereicht.

⁸ Abrechnung der GOP 32817 zur Diagnostik einer HBV-Reaktivierung oder vor, während, zum Abschluss oder nach Abbruch einer spezifischen antiviralen Therapie.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 29. August 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 Upadacitinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. November 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Dezember 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Januar 2023 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 7. Februar 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Februar 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

A. Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. November 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. Januar 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Januar 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Januar 2023 1. Februar 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Februar 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Februar 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: axiale Spondyloarthritis, nicht-röntgenologisch)

Vom 16. Februar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Februar 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 19. Januar 2023 (BAnz AT 13.03.2023 B7) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Upadacitinib gemäß dem Beschluss vom 16. Februar 2023 zu dem Anwendungsgebiet „zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben“ nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Upadacitinib

Beschluss vom: 16. Februar 2023

In Kraft getreten am: 16. Februar 2023

BAnz AT 21.03.2023 B6

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. Juli 2022):

RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven nicht-röntgenologischen axialen Spondyloarthritis bei erwachsenen Patienten mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Februar 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- c) Erwachsene mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- ein TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder ein IL-17-Inhibitor (Secukinumab oder Ixekizumab)

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- d) Erwachsene mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder ein IL-17-Inhibitor (Secukinumab oder Ixekizumab)

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-92) sofern nicht anders indiziert.

- b) Erwachsene mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

- a) Erwachsene mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben

und

- b) Erwachsene mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt

ca. 19 500 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rinvoq (Wirkstoff: Upadacitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Januar 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Upadacitinib sollte durch in der Therapie axialer Spondyloarthritis erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungs- und Informationsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den durch Upadacitinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schweren und opportunistischen Infektionen, einschließlich TB und Herpes Zoster, sowie für Geburtsfehler (Risiko während der Schwangerschaft), MACE und VTE.

Bei Patientinnen und Patienten mit axialer Spondyloarthritis, die nach 16 Wochen der Behandlung kein klinisches Ansprechen zeigen, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen. Bei einigen Patientinnen und Patienten mit anfänglich partiellem Ansprechen kann es im Verlauf der Weiterbehandlung über 16 Wochen hinaus zu Verbesserungen kommen.

Die Wirkstoffklasse der Januskinase-Inhibitoren (JAK) befindet sich derzeit in einem Risikobewertungsverfahren durch das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der European Medicines Agency (EMA)², welches noch nicht durch eine Entscheidung der Europäischen Kommission abgeschlossen wurde. Die Aufnahme neuer Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in die Fachinformation ist zu erwarten. Diese sind dann entsprechend zu beachten.

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/rinvoq-epar-product-information-approved-chmp-23-january-2023-pending-endorsement-european_en.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Upadacitinib	14 451,20 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	181,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Patientenpopulation a) und b)	
ein TNF- α -Inhibitor:	
Adalimumab	11 434,41 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	181,18 €
Certolizumab pegol	11 390,60 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	181,18 €
Etanercept	11 412,51 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	181,18 €
Golimumab	10 415,68 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	181,18 €
ein IL-17-Inhibitor:	
Secukinumab	8 928,98 €
Ixekizumab	16 583,23 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Februar 2023)

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Upadacitinib 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 Upadacitinib für die Behandlung der nicht-röntgenologischen axialen Spondyloarthritis eingesetzt werden können:

- a) Erwachsene mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben

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

- b) Erwachsene mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt

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 16. Februar 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Februar 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)
Upadacitinib
(neues Anwendungsgebiet: axiale Spondyloarthritis, nicht-röntgenologisch)**

Vom 16. Februar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Februar 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 19. Januar 2023 (BAnz AT 13.03.2023 B7) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Upadacitinib gemäß dem Beschluss vom 16. Februar 2023 zu dem Anwendungsgebiet „zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben“ nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Upadacitinib

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. Juli 2022):

RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven nicht-röntgenologischen axialen Spondyloarthritis bei erwachsenen Patienten mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Februar 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- ein TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder ein IL-17-Inhibitor (Secukinumab oder Ixekizumab)

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder ein IL-17-Inhibitor (Secukinumab oder Ixekizumab)

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



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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Erläuterungen:

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

- b) Erwachsene mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Erläuterungen:

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

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

- a) Erwachsene mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben
und
b) Erwachsene mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt

19 500 Patientinnen und Patienten

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-92), sofern nicht anders indiziert.



3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rinvoq (Wirkstoff: Upadacitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Januar 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Upadacitinib sollte durch in der Therapie axialer Spondyloarthritis erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungs- und Informationsmaterial enthält insbesondere Anweisungen zum Umgang mit den durch Upadacitinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schweren und opportunistischen Infektionen, einschließlich TB und Herpes Zoster, sowie für Geburtsfehler (Risiko während der Schwangerschaft), MACE und VTE.

Bei Patientinnen und Patienten mit axialer Spondyloarthritis, die nach 16 Wochen der Behandlung kein klinisches Ansprechen zeigen, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen. Bei einigen Patientinnen und Patienten mit anfänglich partiellem Ansprechen kann es im Verlauf der Weiterbehandlung über 16 Wochen hinaus zu Verbesserungen kommen.

Die Wirkstoffklasse der Januskinase-Inhibitoren (JAK) befindet sich derzeit in einem Risikobewertungsverfahren durch das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der European Medicines Agency (EMA)², welches noch nicht durch eine Entscheidung der Europäischen Kommission abgeschlossen wurde. Die Aufnahme neuer Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen in die Fachinformation ist zu erwarten. Diese sind dann entsprechend zu beachten.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Upadacitinib	14 451,20 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	181,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Patientenpopulation a und b	
ein TNF- α -Inhibitor:	
Adalimumab	11 434,41 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	181,18 €
Certolizumab pegol	11 390,60 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	181,18 €
Etanercept	11 412,51 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	181,18 €
Golimumab	10 415,68 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	181,18 €
ein IL-17-Inhibitor:	
Secukinumab	8 928,98 €
Ixekizumab	16 583,23 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2023)

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/rinvoq-epar-product-information-approved-chmp-23-january-2023-pending-endorsement-european_en.pdf



5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Upadacitinib 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 Upadacitinib für die Behandlung der nicht-röntgenologischen axialen Spondyloarthritis eingesetzt werden können:

- a) Erwachsene mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.
- b) Erwachsene mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt
 - 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 16. Februar 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 24. August 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Wirkstoff eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

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

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: axiale Spondyloarthritis, nicht-rönt



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: axiale Spondyloarthritis, nicht-röntgenologisch)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Upadacitinib
- **Handelsname:** Rinvoq
- **Therapeutisches Gebiet:** axiale Spondyloarthritis (Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.12.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.12.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-09-01-D-860)

Modul 1

(PDF 372,03 kB)

Modul 2

(PDF 891,86 kB)

Modul 3

(PDF 1,94 MB)

Modul 4

(PDF 1,49 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,22 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Upadacitinib (Rinvoq)

Rinvoq wird angewendet zur Behandlung der aktiven nicht röntgenologischen axialen Spondyloarthritis bei

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/875/>

01.12.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: axiale Spondyloarthritis, nicht-röntgenologischen Patienten mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit aktiver nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Upadacitinib:

- ein TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol)

Stand der Information: August 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 01.12.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 448,05 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2022
 - Mündliche Anhörung: 09.01.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.01.2023 **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 Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.12.2022** 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 - Upadacitinib - 2022-09-01-D-860*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 09.01.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.01.2023 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: Mitte Februar 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.02.2020 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.02.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.02.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.09.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.09.2022 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 9. Januar 2023 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

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
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	21.12.2022
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGfR)	20.12.2022
Galapagos Biopharma Germany GmbH	20.12.2022
UCB Pharma GmbH	19.12.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.12.2022

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Frau Dr. Claes	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Straub	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Schaser	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Stemmler	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGfR)						
Herr Prof. Dr. Krüger	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Frau PD Dr. Kiltz	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Galapagos Biopharma Germany GmbH						
Herr Dr. Reinhold	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Helf	ja	Ja	nein	nein	nein	Ja
UCB Pharma GmbH						
Frau Marchowez	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Bunsen	ja	nein	nein	nein	nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	22.12.2022
Stellungnahme zu	Upadacitinib (RINVOQ®)
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V von RINVOQ® (Upadacitinib) in der Indikation nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis, (nachfolgend nr-axSpA) durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven nr-axSpA bei erwachsenen Patienten mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben. Die empfohlene Dosis von Upadacitinib beträgt 15 mg einmal täglich als orale Gabe. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für das Indikationsgebiet festgelegt, die im Nutzenbericht des IQWiG mit der Auftragsnummer A2-92 dargestellt wird: - Ein TNF-α-Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab Pegol)	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die nr-axSpA ist eine chronische, entzündliche, rheumatische Erkrankung und gehört zur Gruppe der axialen Spondyloarthritiden (axSpA). Zur Gruppe der axSpA gehört neben der nicht röntgenologischen Form (nr-axSpA) die röntgenologische ankylosierende Spondylitis (AS), die als unterschiedliche starke Ausprägungen desselben Krankheitsbildes angesehen werden. Im Gegensatz zur AS sind bei der nr-axSpA noch keine eindeutigen strukturellen Veränderungen in den Sakroiliakalgelenken im konventionellen Röntgenbild zu erkennen. Das Leitsymptom der nr-axSpA sind tiefsitzende entzündliche, teils chronifizierte Rückenschmerzen, die länger als zwölf Wochen bestehen und unbehandelt langfristig zur Versteifung und Verknöcherung der Wirbelsäule führen können. Weiterhin leiden Patientinnen und Patienten häufig unter peripheren und extramuskuloskeletalen Manifestationen (z.B. CED, Psoriasis oder Uveitis). Darüber hinaus leiden Patientinnen und Patienten insbesondere unter Gelenkdestruktionen und -deformitäten sowie Funktionseinschränkungen, aber auch Symptome wie Fatigue, Schlafstörungen sowie psychologische Phänomene wie Angstgefühle, Katastrophisierungsverhalten und Depression können auftreten. Dies führt zu deutlichen Einschränkungen der Lebensqualität und beeinträchtigt nachhaltig auch die psychische Gesundheit der Patientinnen und Patienten (1-4). Die Wirksamkeit und Sicherheit von Upadacitinib bei Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA wurde im Rahmen der pivotalen Phase-III-Studie SELECT-AXIS 2 gegenüber Placebo untersucht. Wie im Nutzendossier dargestellt, konnten in den Wirksamkeitsendpunkten zur	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Krankheitsaktivität, zu Schmerzen/Rückenschmerzen, zur körperlichen Funktionsfähigkeit und Entzündung sowie der Lebensqualität signifikante Verbesserungen unter einer Behandlung mit Upadacitinib gegenüber Placebo gezeigt werden. Dabei zeigt die Behandlung mit Upadacitinib eine schnelle und starke Verbesserung der Krankheitsaktivität und Reduktion der Schmerzen. Bereits 1-2 Wochen nach Behandlungsbeginn zeigten Verbesserungen, die auch im weiteren Behandlungsverlauf bestehen bleiben. Die Daten zu Woche 52, die zur Einreichung des Dossiers noch nicht vorlagen, zeigen zudem, dass die zu Woche 14 beobachteten Ergebnisse nicht nur erhalten bleiben, sondern im weiteren Studienverlauf sogar noch zu weiteren Verbesserungen führten (Anlage 1). Damit trägt die Therapie mit Upadacitinib zum primären Therapieziel der deutschen S3-Leitlinie, der langfristigen Verbesserung und Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen und Patienten bei. Im Vergleich zum bereits gut charakterisierten und konsistenten Sicherheitsprofil in den Indikationen rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, ankylosierende Spondylitis und atopische Dermatitis zeigen sich keine unerwarteten Sicherheitssignale. Insgesamt stellt Upadacitinib als erster zugelassener JAK-Inhibitor eine neue Therapieoption zur Behandlung der nr-axSpA dar und deckt somit den bestehenden Bedarf an neuen, wirksamen Behandlungsalternativen entlang des gesamten Erkrankungsspektrums der axialen Spondyloarthritis ab, so dass das primäre Therapieziel der deutschen S3-Leitlinie, der langfristigen Verbesserung und Erhaltung der	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen und Patienten erreicht wird. Die Stellungnahme von AbbVie bezieht sich auf die folgenden Sachverhalte: 1. Populationsgröße und Populationssplit in bDMARD-naiv/bDMARD-erfahren 2. Beachtung des Herstellerabschlags in den Therapiekosten 3. Darstellung der Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Abbvie

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.6 – II.10	Definition der Populationsgröße und des Populationssplits in bDMARD-naive und bDMARD-erfahrene Patienten Das IQWiG legt in seiner Nutzenbewertung dar, dass die vorgelegten Patientenzahlen in der GKV mit 9.946 als unterschätzt anzusehen sind und verweist auf die Patientenzahlen, die im Verfahren zu Ixekizumab zu Grunde gelegt wurden (5). Maßgeblich wird dies mit den folgenden Punkten begründet: Zum einen verweist das IQWiG bei der Herleitung der Patientenzahlen auf die Nicht-Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die zwar auf konventionelle Therapien unzureichend angesprochen haben, allerdings nicht auf ein bDMARD umgestellt wurden. Zum anderen wird der zugrunde liegende Anteilwert von 28,6% für Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA mit Unsicherheiten einer Unterschätzung bewertet. Darüber hinaus wird der im Dossier dargestellte Populationssplit in bDMARD-naive und bDMARD-erfahrene Patientinnen und Patienten vom IQWiG nicht berücksichtigt. <u>Anmerkung:</u>	

Stellungnehmer: Abbvie

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)
	1. Definition der Populationsgröße Im vorangegangenen Verfahren zur nr-axSpA zu Ixekizumab wurde die Patientenpopulation auf mindestens 19.500 Patientinnen und Patienten festgesetzt (5-7). Diese Populationsgröße bezieht sich allerdings auf die gesamte nr-axSpA und umfasst somit auch Patientinnen und Patienten, die nicht durch die Zulassungen umfasst sind und daher für die Bestimmung der Patientenpopulation irrelevant ist. Die bisherige Populationsgröße stellt daher eine Überschätzung dar. Die tatsächliche Population wird gemäß Zulassung für Upadactininb in der nr-axSpA durch erhöhtes C reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), und vorheriges unzureichendes Ansprechen auf NSAR definiert. Bei der bisherigen Herleitung der Populationsgröße wurde aber besonders der Aspekt der objektiven Entzündung nicht berücksichtigt. Im Rahmen des Addendums zur Nutzenbewertung zu Ixekizumab wurde darüber hinaus darauf hingewiesen, dass die Berücksichtigung der objektiven Entzündungszeichen sogar zu einer Unterschätzung der Populationsgröße führen (7).	Zur Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in der GKV werden die Angaben aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Ixekizumab (Beschluss 21.01.2021) herangezogen. Auch die damals im Verfahren zu Ixekizumab vorgelegte GKV-Zielpopulation war mit Unsicherheiten behaftet und ist tendenziell unterschätzt. Trotz der Unsicherheiten werden die Zahlen aus dem Ixekizumab-Verfahren als weniger unsicher angesehen als die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Verfahren.

Stellungnehmer: Abbvie

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)
	Weiterhin sind diese Zulassungskriterien Indikatoren für eine beständig hohe Krankheitsaktivität, trotz laufender konventioneller Therapie, bei denen somit die Notwendigkeit einer Therapieeskalation auf ein bDMARD oder JAK-Inhibitor gegeben ist. Dies betrifft allerdings nur einen Teil des Patientenkollektivs mit nr-axSpA und nicht die gesamte Population, die im Rahmen der bisherigen Herleitung berücksichtigt wurde. Auch die überarbeiteten EULAR-Leitlinien zur Therapie der axSpA aus 2022 reflektieren den Fokus auf die hohe Krankheitsaktivität bei der Therapieentscheidung. Anstatt wie bisher eine Einstufung der Krankheitsaktivität über den ASDAS $\geq 2,1$ (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) und den BASDAI ≥ 4 (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) zu ermöglichen, wird nun nur noch der objektivere ASDAS zur Einleitung einer fortgeschritteneren Therapie empfohlen (8). Somit ergeben sich insgesamt stringenterer Einschränkungen für die Definition der relevanten Population, sodass AbbVie die bisher herangezogene Populationsgröße als überschätzt ansieht. 2. Populationssplit analog zur AS	

Stellungnehmer: Abbvie

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)
	Zusätzlich wurde der dargestellte Populationssplit in bBMARD-naive und bDMARD-erfahrene Patientinnen und Patienten vom IQWiG nicht berücksichtigt. Diese Subpopulationen wurden vom G-BA bisher nur bei Verfahren zur AS, nicht aber bei der nr-axSpA zu Grunde gelegt. Insgesamt gelten die nr-axSpA und die AS jedoch als unterschiedliche Ausprägungen der gleichen Erkrankung (axiale Spondyloarthritis (axSpA)). Unterschiede der beiden Formen zeigen sich lediglich im Hinblick auf Krankheitsdauer und Ausmaß vorhandener struktureller Veränderungen, während die Krankheitslast bereits bei der nr-axSpA vergleichbar zur AS ist. Auch die aktuellen Therapieleitlinien keine Unterscheidung der beiden Formen vor, sondern setzen auf das gleiche Behandlungskonzept mit den gleichen Maßstäben bei der Therapieentscheidung (2, 8). Dabei zeigt sich, dass etwa 40% der axSpA Patientinnen und Patienten bereits unzureichend auf Dauer auf eine Behandlung mit bDMARDs ansprechen (9, 10). Durch die gesteigerte Wahrnehmung und stringenter Diagnostik der nr-axSpA steigt somit auch die Relevanz der betroffenen Patientinnen und Patienten bei den Therapieentscheidungen.	Da sich die Therapieempfehlungen in der kürzlich aktualisierten EULAR-LL³ im Anwendungsgebiet der axSpA – einschließlich der nr-axSpA - insbesondere nach dem Kriterium Versagen auf Vorthapien stützt, umfasst das vorliegende Anwendungsgebiet sowohl Patientinnen und Patienten, die nur unzureichend auf eine Behandlung mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben (sog. „Zweitlinientherapie“), als auch Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika ansprechen (sog. „Drittlinientherapie“). Da sich diese beiden Patientenpopulationen im bisherigen klinischen Verlauf sowie in Bezug auf die Therapieempfehlungen unterscheiden, wird nun eine Unterteilung in zwei Patientenpopulation vorgenommen. Zudem lassen sich keine unterscheidenden Kriterien zwischen r-axSpA und der nr-axSpA ableiten, so dass ein abweichendes Vorgehen bzgl. einer Aufteilung bzw. Nicht-Aufteilung der Patientenpopulation nicht mehr sachgerecht ist. Auch wenn sich diese Perspektive in der Vergangenheit bereits angedeutet hat, manifestiert die aktualisierte EULAR-LL³ die klinische Auffassung, nach der die Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet nach Vorthapien aufzuteilen ist. Diese Patientenaufteilung entspricht den Aussagen von klinischen Sachverständigen.

Stellungnehmer: Abbvie

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)
	<u>Fazit:</u> Aus Sicht von AbbVie liegt keine Unterschätzung der Patientenzahlen basierend auf der Zulassung für die Gesamtpopulation vor, sodass die dargestellten 9.946 Patientinnen und Patienten als angemessen anzusehen sind. Die Unterteilung in 60% bDMARD-naive und 40% bDMARD-erfahrene Patientinnen und Patienten ist auch bei der nr-axSpA relevant in der Versorgung und im Rahmen der Gesamtbewertung zu berücksichtigen.	
II.12 6-7	Beachtung des Herstellerrabattes in den Therapiekosten Das IQWiG verweist darauf, dass sich für Etanercept und Adalimumab bei Berechnung abzugsfähiger Rabatte auf Grundlage des Festbetrags niedrigere Kosten ergeben als vom pU angegeben. <u>Anmerkung:</u>	

Stellungnehmer: Abbvie

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)
	Für Arzneimittel, für die ein Festbetrag auf Grund von § 35 SGB V festgesetzt ist, gelten nach § 130a Abs. 3 SGB V die Herstellerabschläge nach § 130a Abs. 1, 1a, 2 und 3a SGB V nicht. Die Abschläge nach § 130a Abs. 3b SGB V finden nur dann Anwendung, soweit mindestens zwei patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel mit unterschiedlichen Warenzeichen in Verkehr gebracht werden. Daher fallen Abschläge nach § 130a Abs. 3b SGB V für biotechnologische Original-Arzneimittel und sog. Biosimilars von vorneherein nicht an. Lediglich im Falle von sog. Bioidenticals (wirkstoffgleichen biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln) können Abschläge nach § 130a Abs. 3b SGB V ausnahmsweise anfallen. Darüber hinaus können die Abschläge nach § 130a Abs. 3b SGB V durch eine entsprechende Senkung des Listenpreises vermindert werden oder gelten nicht, sofern der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer mindestens 30% niedriger ist als der gültige Festbetrag. <u>Fazit:</u> Es liegt aus Sicht von AbbVie keine Überschätzung der Arzneimittelkosten für Etanercept und Adalimumab vor.	Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Stellungnehmer: Abbvie

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)
IL.12 10-13	I. Darstellung der Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen I. Das IQWiG kommentiert, dass für Upadacitinib gemäß Fachinformation Kosten für das durchzuführende Screening auf eine virale Hepatitis und Kosten für die Überwachung einer möglichen Reaktivierung anfallen, die nicht veranschlagt werden (11). I. <u>Anmerkung:</u> I. Gemäß der Fachinformation zu Upadacitinib fällt die Testung auf eine HBV-Infektion bei betroffenen Patientinnen und Patienten regelhaft einmalig vor Behandlungsbeginn an. Dies wurde bereits in vorherigen Beschlüssen des G-BA zu Upadacitinib reflektiert (12). Des Weiteren wird angemerkt, dass das Screening auf eine vorliegende HBV-Infektion ebenfalls vor dem Behandlungsbeginn der Wirkstoffe Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Cerolizumab pegol anfällt (13-16). I. <u>Fazit:</u> I. Da die zusätzlichen GKV-Kosten für das Screening einer vorliegenden HBV-Infektion lediglich einmalig vor Behandlungsbeginn für die Wirkstoffe Upadacitinib, Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Cerolizumab anfällt, sind diese dementsprechend bei der	Vor der Anwendung von Upadacitinib oder den TNF-α-Inhibitor der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept und Golimumab) sind die Patientinnen und Patienten auf aktive und auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen zu untersuchen. Zudem sind die Patienten vor Beginn einer Therapie mit Upadacitinib oder den TNF-α-Inhibitor der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept und Golimumab) auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen.

Stellungnehmer: Abbvie

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)
	Betrachtung der Kosten der Erhaltungstherapie nicht zu berücksichtigen.	

Literaturverzeichnis

1. Garrido-Cumbrera Marco, Poddubnyy Denis, Gossec Laure, Gálvez-Ruiz David, Bundy Christine, Mahapatra Raj, et al. The European Map of Axial Spondyloarthritis: Capturing the Patient Perspective—an Analysis of 2846 Patients Across 13 Countries. *Current Rheumatology Reports*. 2019;21(5):19.
2. Kiltz U., Braun J., Becker A., Chenot J. F., Dreimann M., Hammel L., et al. Langfassung zur S3-Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen, Update 2019. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2019;78(Suppl 1):3-64.
3. van der Heijde D., Ramiro S., Landewe R., Baraliakos X., Van den Bosch F., Sepriano A., et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978-91.
4. Winter Janneke J. de, Mens Leonieke J. van, Heijde Désirée van der, Landewé Robert, Baeten Dominique L. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Research & Therapy*. 2016;18(1):196.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Axiale Spondyloarthritis). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7241/2021-01-21_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-569_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 15.12.2022]
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Secukinumab (neues Anwendungsgebiet: axiale Spondyloarthritis). 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7321/2021-02-18_AM-RL-XII_Secukinumab_D-578_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 15.12.2022]
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2021-01-21_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-569_Addendum.pdf. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4093/2021-01-21_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-569_Addendum.pdf. [Zugriffsdatum: 15.12.2022]
8. Ramiro Sofia, Nikiphorou Elena, Sepriano Alexandre, Ortolan Augusta, Webers Casper, Baraliakos Xenofon, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2022:ard-2022-223296.
9. Regierer A, et al., Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ). Baseline Charakteristika Axiale Spondyloarthritis des Rheumatoid Arthritis - Observation of Biologic Therapy (RABBIT)-SpA Krankheitsregisters - Stand: November 2021.
10. Menegatti Silvia, Bianchi Elisabetta, Rogge Lars. Anti-TNF Therapy in Spondyloarthritis and Related Diseases, Impact on the Immune System and Prediction of Treatment Responses. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:382.

11. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation für RINVOQ® 15 mg/30 mg/ 45 mg Retardtabletten, Stand: November 2022. .
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: atopische Dermatitis, ≥ 12 Jahre). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8266/2022-02-17_AM-RL-XII_Upadacitinib_D-712_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 09.12.2022]
13. UCB Pharma GmbH. Fachinformation für Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen, Stand: Juni 2022.
14. PFIZER PHARMA GmbH. Fachinformation für Enbrel® 25 mg, Stand: Mai 2022.
15. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation für Humira® 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Stand: April 2021.
16. Janssen Biologics B.V. Fachinformation für Simponi® 50 mg Injektionslösung in vorgefülltem Injektor/Fertigspritze, Stand: Oktober 2021.

5.2 Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Datum	15.12.2022
Stellungnahme zu	Upadacitinib bei nr-AxSpa
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. Prof. Andreas Krause, Präsident Prof. Klaus Krüger; Sprecher Kommission Pharmakotherapie PD Dr. Uta Kiltz, Kommission Pharmakotherapie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) ist grundsätzlich bereit, zu wichtigen Fragen der therapeutischen, insbesondere medikamentösen Versorgung von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen wissenschaftliche Stellungnahmen abzugeben. Im vorliegenden Fall geht es um die Frage eines möglichen Zusatznutzens des JAK-Inhibitors Upadacitinib in der Indikation nicht-röntgenologische axSpA (nr-axSpA). Die Stellungnahme bezieht sich auf den IQWiG Bericht Nr. 1468 vom 29.11.2022. Die DGRh sieht besonderen Bedarf für eine Einschätzung durch die Fachgesellschaft, die neben der Bewertung der Studien auch Aspekte der Versorgungssituation und des Versorgungsbedarfs von Patienten mit nr-axSpA mitberücksichtigt. Fragestellung: Bewertung des Zusatznutzens von Upadacitinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer SpA (nr-axSpA) mit objektiven Anzeichen der Entzündung Die IQWiG-Bewertung stellt fest, dass für die Anwendung von Upadacitinib bei nr-axSpA mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und / oder MRT kein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (TNF-alpha-Hemmer [Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab Pegol]) besteht. Diese	Die Anmerkungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einschätzung ist auf der Basis der Auswertung von Studien berechtigt: Als Grundlage für die IQWiG-Bewertung wird die SELECT-Axis Studie 2 herangezogen, die Aussagen zu Biologika-naiven und Biologika-erfahrenen Patienten zulässt.¹ Es existiert bei dieser Indikation bisher keine Head-to-head-Studie Upadacitinib vs. TNF-alpha-Hemmer, die einen exakten Vergleich zulassen würde. Ebenso ist nach Datenlage ein mit wissenschaftlich valider Methodik erstellter indirekter Vergleich, aus dem eine Überlegenheit von Upadacitinib hervorgehen würde, nicht vorhanden. Bezogen auf den Nutzen von Upadacitinib für nr-axSpA-Patienten im Versorgungsalltag sind jedoch weitere Gesichtspunkte zu beachten: 1. Bei nr-axSpA Patienten werden als Erstlinientherapie nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) verordnet. Biologika können gemäß der nationalen S3-Leitlinie von 2019 für Patienten mit nr-axSpA verordnet werden, wenn mindestens zwei verschiedene NSAR in Höchstdosis über einen Zeitraum von jeweils 2 Wochen nicht zu einer ausreichenden Reduktion der Krankheitsaktivität geführt haben oder NSAR aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten nicht verordnet werden können.² Gemäß der internationalen ASAS/EULAR Leitlinie von 2022 sind JAK-Inhibitoren ebenfalls für die Therapie von r-axSpA Patienten empfehlenswert (siehe auch IQWiG A21-16)³. Für die Therapie von nr-axSpA Patienten und objektiven Anzeichen der Entzündung bei NSAR Versagen waren bisher nur TNF-alpha-Hemmer und Interleukin-17 Hemmer zugelassen. Es besteht daher der Bedarf für weitere Substanzen mit anderem Wirkansatz und nachgewiesener Wirksamkeit für nr-axSpA Patienten. Mit der Zulassung von Upadacitinib ist ein solcher weiterer Wirkansatz verfügbar. Die	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten auf drei verschiedene Wirkansätze ist auch deswegen wichtig, als es sich bei der nr-axSpA um ein vielschichtiges Krankheitsbild mit unterschiedlichen Manifestationen wie Achsenskelettbefall, peripherer Manifestationen (Arthritis, Daktylitis, Enthesitis), Augen- und Hautbefall handelt, die unterschiedlich auf die verfügbaren Therapieformen ansprechen. Relativ oft kommt der Rheumatologe im Versorgungsalltag in die Situation, dass das begrenzte bisher verfügbare Repertoire an bDMARDs bei den Patienten ausgeschöpft ist. Für Upadacitinib ist eine gute Wirksamkeit bei allen diesen Manifestationen nachgewiesen, so dass es eine sinnvolle Alternative darstellt. Anlage I 2. Upadacitinib wurde als erster JAK-Inhibitor für die Indikation nr-axSpA zugelassen. Damit steht neben TNF-Blockern und IL17-Inhibitoren jetzt ein dritter Wirkansatz zur Verfügung. Eine Alternative ist notwendig, da Daten aus Registern zeigen, dass innerhalb von 2 Jahren bis zu 50% der Patienten mit röntgenologischer axSpA (r-axSpA) den zuerst verschriebenen TNF-alpha-Hemmer absetzen – am häufigsten aufgrund von Kontraindikationen oder Wirkverlust ^{4,5}. Zwar beziehen sich diese Daten überwiegend auf Patienten mit r-axSpA, allerdings handelt es sich bei den meisten Registern inzwischen um gemischte Populationen (axSpA), so dass die Daten auch auf Patienten mit nr-axSpA übertragbar sind. Als Beispiel sei hier eine schwedische Untersuchung genannt, die eine Retentionsrate um 70% über 3 Jahre bei Patienten sowohl mit r- als auch mit nr-axSpA gezeigt hat.⁶ Prinzipiell käme bei Wirkungslosigkeit oder Wirkverlust eines TNFi der Wechsel auf eine andere Substanz mit gleichem Wirkprinzip in Frage, allerdings zeigen Registerdaten auch hier, dass die Ansprechrate auf die Therapie von	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wechsel zu Wechsel immer geringer wird.^{5,7} Upadacitinib erweitert also die therapeutischen Möglichkeiten auch in diesen Situationen. Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass Unterschiede im Therapieansprechen zwischen TNF-alpha-Hemmern, IL17-Inhibitoren und JAK-Inhibitoren bei nr-axSpA Patienten in der Routineversorgung zu beobachten sein werden, da der entzündungsführende Anteil dieser Zytokine bei Patienten unterschiedlich ausgeprägt ist. Diese Aussage bezieht sich auf muskuloskelettale, aber auch auf extraartikuläre Manifestationen wie Psoriasis. Daher ist ein weiteres Wirkprinzip zu begrüßen. Die Datenlage bezüglich einer Augenbeteiligung ist m.E. noch unklar. Anlage II 3. Mit Upadacitinib steht das erste oral verfügbare krankheitsmodifizierende Medikament bei nr-axSpA zur Verfügung. Dies ist von Bedeutung für die Patientenversorgung, da ein Teil der Patienten eine oral zu verabreichende Medikation bevorzugt und mit dieser Darreichungsform die Adhärenz der Patienten zu einer anti-entzündlichen Therapie gesteigert werden könnte. Anlage III Anlage IV Zusammengefaßt ist aus Sicht der DGRh grundsätzlich zu bestätigen, dass sich anhand der Studienlage und der angewendeten Methodik keine Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen des bewerteten JAK-Inhibitors Upadacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patienten mit nr-axSpA ergeben. Faktisch weist die Substanz jedoch bezüglich der Behandlungssituation für axSpA-Patienten insofern einen erheblichen Nutzen auf, als für diese Patienten weitere Behandlungsalternativen in Anbetracht des schmalen Therapie-Repertoires	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dringend benötigt werden. Insofern schließt Upadacitinib eine bedeutsame Lücke.	

Literaturverzeichnis

1. Deodhar A, Van den Bosch F, Poddubnyy D, et al. Upadacitinib for the treatment of active non-radiographic axial spondyloarthritis (SELECT-AXIS 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400(10349):369-379.
2. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2022.
3. Kiltz U, Braun J, Dgrh, et al. [Long version on the S3 guidelines for axial spondyloarthritis including Bechterew's disease and early forms, Update 2019 : Evidence-based guidelines of the German Society for Rheumatology (DGRh) and participating medical scientific specialist societies and other organizations]. *Z Rheumatol*. 2019;78(Suppl 1):3-64.
4. Lindstrom U, Glintborg B, Di Giuseppe D, et al. Treatment retention of infliximab and etanercept originators versus their corresponding biosimilars: Nordic collaborative observational study of 2334 biologics naive patients with spondyloarthritis. *RMD Open*. 2019;5(2):e001079.
5. Glintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, et al. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor alpha inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(7):1149-1155.
6. Wallman JK, Kapetanovic MC, Petersson IF, Geborek P, Kristensen LE. Comparison of non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis patients - baseline characteristics, treatment adherence, and development of clinical variables during three years of anti-TNF therapy in clinical practice. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):378.
7. Ciurea A, Exer P, Weber U, et al. Does the reason for discontinuation of a first TNF inhibitor influence the effectiveness of a second TNF inhibitor in axial spondyloarthritis? Results from the Swiss Clinical Quality Management Cohort. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:71.

5.3 Stellungnahme der Galapagos Biopharma Germany GmbH

Datum	22. Dezember 2022
Stellungnahme zu	Upadacitinib / Rinvoq®
Stellungnahme von	Galapagos Biopharma Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 27. Juli 2022 wurde der Januskinase (JAK)-Inhibitor Upadacitinib in der folgenden Indikation von der europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) zugelassen [1]. Entsprechend der Fachinformation kann Upadacitinib für folgendes Anwendungsgebiet angewendet werden [2]: <i>„RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven nicht röntgenologischen axialen Spondyloarthritis bei erwachsenen Patienten mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.“</i> Am 01. Dezember 2022 veröffentlichte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Webseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) die Nutzenbewertung gemäß §35 a SGB V für den Wirkstoff Upadacitinib [3]. Galapagos Biopharma Germany GmbH nimmt nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG in der vorliegenden Zielpopulation.	
<u>Transparente Datenlage vor der mündlichen Anhörung für alle Stellungnahme berechtigten Teilnehmer.</u>	Die Anmerkungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Galapagos Biopharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, §19 Abs. 2 der Verfahrensordnung des G-BA gibt stellungnehmenden Institutionen die Möglichkeit, sich zur Dossierbewertung des G-BA und IQWiG zu äußern und Stellung zu nehmen. Eine wissenschaftliche Diskussion der verfügbaren Inhalte des Nutzendossiers findet statt. Um eine umfassende Diskussion während der mündlichen Anhörung führen zu können, ist es hilfreich, dass allen Teilnehmern die eingereichten Stellungnahmen zugänglich gemacht werden. Somit ist ein umfassender Kenntnisstand innerhalb der mündlichen Anhörung gewährleistet. Alle Teilnehmer könnten sich gleich auf die mündliche Anhörung vorbereiten und eine ausführlichere Diskussion könnte stattfinden. Wir schlagen vor, dass zur Vorbereitung auf die mündliche Anhörung die beim G-BA eingegangenen Stellungnahmen zum jeweiligen Verfahren an die Teilnehmer der Anhörung im Vorfeld versendet werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Galapagos

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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA). RINVOQ: EPAR – Procedural steps taken and scientific information after authorisation. 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/rinvoq-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf. [Zugriff am 20.12.2022]
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation RINVOQ® (Upadacitinib) 15 mg/30 mg/45 mg Retardtabletten. Stand: November 2022.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Upadacitinib (nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte-Nr. 1468). 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6043/2022-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Upadacitinib_D-860.pdf [Zugriff am 20.12.2022]

5.4 Stellungnahme der UCB Pharma GmbH

Datum	19. Dezember 2022
Stellungnahme zu	Upadacitinib/Rinvoq®
Stellungnahme von	UCB Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die UCB Pharma GmbH vertreibt in Deutschland das Arzneimittel Cimzia® (Wirkstoff Certolizumab Pegol) auf Grundlage einer für die UCB Pharma SA erteilten Zulassung. Cimzia® ist zugelassen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der axialen Spondyloarthritis, der Psoriasis-Arthritis und der Plaque-Psoriasis. Der G-BA hat für die Nutzenbewertung von Upadacitinib zum Anwendungsgebiet „Erwachsene mit aktiver nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben“ Certolizumab Pegol als einen Wirkstoff der zVT festgelegt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: UCB

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)
Nutzen bewert ung, S. II.11, Zeile 25 ff und S. II.13, Tabelle 2	<u>Anmerkung:</u> Gemäß Fachinformation ist für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg, die nach drei oder vier Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, eine Erhöhung der Dosis von Golimumab auf 100 mg einmal monatlich abzuwägen, wobei das erhöhte Risiko für das Auftreten bestimmter schwerwiegender Nebenwirkungen unter der 100-mg-Dosis im Vergleich zur 50-mg-Dosis zu berücksichtigen ist (1,2). Im Nutzendossiers des Herstellers sind folgend beide Dosierungen (50 mg monatlich und 100 mg monatlich) für die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Golimumab korrekt angegeben. Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zu folgender Bewertung: <i>„Unter Zugrundelegung eines durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen von 77 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 (...) werden in der vorliegenden Bewertung ausschließlich die Angaben des pU basierend auf einem Körpergewicht von ≤ 100 kg dargestellt und bewertet“</i>	Für die Kostenberechnung werden bei chronischen Erkrankungen im Regelfall die Dosierungen der Erhaltungstherapie sowie das durchschnittliche Gewicht der Patientenpopulation herangezogen.

Stellungnehmer: UCB

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)
	Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht, da gemäß der Zulassung von Golimumab auch Patientinnen und Patienten mit dem Wirkstoff behandelt werden können, die ein Körpergewicht von > 100 kg aufweisen. Erzielen diese nach drei oder vier Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen, ist eine Erhöhung der Dosis von Golimumab auf 100 mg einmal monatlich abzuwägen, wobei das erhöhte Risiko für das Auftreten bestimmter schwerwiegender Nebenwirkungen unter der 100-mg-Dosis im Vergleich zur 50-mg-Dosis zu berücksichtigen ist (1,2). <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Für die Darstellung der Jahrestherapiekosten von Golimumab sind beide gewichtsabhängigen Dosierungen (50 mg monatlich und 100 mg monatlich) zu berücksichtigen.	

Literaturverzeichnis

1. Fachinformation Simponi® 50 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Stand 10/2021)
2. Fachinformation Simponi® 100 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Stand 10/2021)

5.5 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.12.2022
Stellungnahme zu	Upadacitinib (Rinvoq)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01. Dezember 2022 eine Nutzenbewertung zu Upadacitinib (Rinvoq) von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG veröffentlicht. Upadacitinib ist unter anderem zugelassen zur Behandlung der aktiven nicht röntgenologischen axialen Spondyloarthritis bei erwachsenen Patient:innen mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA einen TNF-α-Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt. Dies entspricht der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmens.	
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten,	Die Anmerkungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

Nicht zutreffend

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Upadacitinib

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 9. Januar 2023

von 11:52 Uhr bis 12:07 Uhr – Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Claes

Frau Schaser

Herr Dr. Stemmler

Herr Straub

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Galapagos Biopharma Germany GmbH**:

Frau Helf

Herr Reinhold

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

Herr Bunsen

Frau Marchowez

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGfR)**:

Frau PD Dr. Kiltz

Herr Prof. Dr. Krüger

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:52 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, da sind wir, für einige wieder, für die anderen zum ersten Mal. Herzlich willkommen! Zunächst einmal Entschuldigung für die Verspätung: Wir haben uns vorher ein bisschen in allgemeinen Fragestellungen ergangen.

Wir sind wieder bei Upadacitinib, jetzt in einem weiteren neuen Anwendungsgebiet zur Behandlung der aktiven, nicht röntgenologischen axialen Spondyloarthritis bei Erwachsenen. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. November des vergangenen Jahres, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Stellung genommen hat, AbbVie Deutschland. Zum anderen haben die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller dazu Stellung genommen, außerdem als weitere pharmazeutische Unternehmen Galapagos Biopharma Germany GmbH und UCB Pharma GmbH.

Für die Firma AbbVie sind Frau Dr. Claes, Herr Straub, Frau Schaser und Herr Dr. Stemmler zugeschaltet. Für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie sind Herr Professor Dr. Krüger und Frau Privatdozentin Dr. Kiltz zugeschaltet, für Galapagos Herr Reinhold und Frau Helf sowie für UCB Frau Marchowez und Herr Bunsen, ebenso Herr Dr. Rasch vom vfa. Ist sonst noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Dann gebe ich jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer flott die Möglichkeit, einzuführen. – Bitte, Frau Claes.

Frau Dr. Claes (AbbVie): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren! Auch in dieser Runde noch einmal ein frohes neues Jahr von uns. Wir freuen uns, jetzt nach der Colitis ulcerosa auch über die nächste Indikation zu sprechen. Wir würden auch gern wieder mit einer kurzen Einleitung beginnen. Ich gehe davon aus, dass das auch hier in Ordnung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Dr. Claes (AbbVie): Mein Name ist Anne-Kathrin Claes. Ich leite bei AbbVie das Nutzendossier-Team für die immunologischen Arzneimittel im Bereich Marktzugang. – Damit gebe ich weiter.

Herr Straub (AbbVie): Mein Name ist Vincent Straub. Ich bin HTA-Manager bei AbbVie und war in dieser Funktion zuständig für die Erstellung des Dossiers.

Frau Schaser (AbbVie): Ich bin Vanessa Schaser und Statistikerin bei AbbVie und daher für alle statistischen Fragestellungen zuständig.

Herr Dr. Stemmler (AbbVie): Mein Name ist Edgar Stemmler. Ich arbeite in der medizinisch-wissenschaftlichen Abteilung bei AbbVie. Dort bin ich konkret verantwortlich für die axiale Spondyloarthritis und stehe heute für Fragen diesbezüglich sehr gerne zur Verfügung.

Frau Dr. Claes (AbbVie): Vielen Dank. Jetzt habe ich auch die richtigen Notizen. Sonst hätten wir noch einmal kurz über die Colitis ulcerosa gesprochen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das wäre kein Problem gewesen, Frau Claes. Sie hätten mir in der Zwischenzeit verraten können, welche Medikamente Sie nehmen, um montags morgens schon so gut gelaunt zu sein. Das ist mir eben aufgefallen. – Jetzt haben wir die Notizen sortiert. Beginnen Sie!

Frau Dr. Claes (AbbVie): Einleitend ganz kurz: Ich werde unser Anwendungsgebiet ein wenig abkürzen, weil ich sonst sehr über die Abkürzungen stolpere. Wir werden also nicht immer ausführlich die nicht röntgenologisch axiale Spondyloarthritis erwähnen, sondern die nr-axSpA. Ich glaube, das ist im Sinne aller. Damit starte ich jetzt richtig durch.

Wie wir eben schon gehört haben, ist Upadacitinib seit einigen Jahren in der Behandlung immunologischer Erkrankungen etabliert und hat insbesondere in der Rheumatologie mit drei Indikationsgebieten bereits seinen hohen Stellenwert unter Beweis gestellt. Nun geht es um die sechste Indikationserweiterung für die erwachsenen Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA und einem objektiven Anzeichen einer Entzündung, die unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika angesprochen haben.

Die nr-axSpA ist eine rheumatische Erkrankung, bei der es zu schmerzhaften Entzündungen insbesondere der Wirbelsäule und des Kreuzdarmbeingelenkes kommt. Die Betroffenen leiden besonders unter den tiefsitzenden und langanhaltenden Rückenschmerzen sowie Bewegungseinschränkungen. Ganz typisch ist dabei, dass die Schmerzen insbesondere in der Nacht auftreten und sich erst unter Bewegung verbessern. Auch der steife Rücken am Morgen ist ein ganz prägnantes Symptom der nr-axSpA. Entsprechend wird das Leben der Betroffenen durch die immensen Schmerzen und zunehmenden Bewegungseinschränkungen in vielen Bereichen des Alltags negativ beeinflusst.

Unzureichend behandelt, kann sich aus der nr-axSpA aufgrund einer zunehmenden Verknöcherung und damit einer strukturellen Veränderung der Wirbelsäule die radiologische ankylosierende Spondylitis entwickeln, die wir auch als AS kennen. Entscheidend für die Betroffenen ist daher, dass wirklich frühzeitig eine spezifische und konsequente Therapie begonnen wird, um einerseits diese akuten Beschwerden zu lindern, aber andererseits auch die Entwicklung irreversibler Gelenkschädigung zu dämpfen und die Lebensqualität wiederherzustellen.

Da die nr-axSpA sich oft schon in jungen Jahren manifestiert und bislang auch keine Heilung möglich ist, erwartet die Betroffenen jedoch eine jahrzehntelange Therapie. Daher ist es insbesondere so wichtig, dass ein sehr breites Repertoire an hochwirksamen Therapien mit unterschiedlichen Wirkmechanismen für spätere notwendige Therapiewechsel zur Verfügung steht. Mit Upadacitinib als erstem Januskinase-Inhibitor wird nun diese Lücke in der Therapielandschaft der nr-axSpA geschlossen. Zu Beginn werden gemäß Leitlinien also TNF und Interleukin-17-Inhibitoren eingesetzt, und nun kommt Upadacitinib hinzu und wird zunächst vorrangig bei den späteren Therapielinien angewendet, wenn der Wirkmechanismus erneut gewechselt werden muss.

Damit kommen wir nun noch kurz zu unseren vorgelegten Daten. Die Zulassung von Upadacitinib basiert auf einer placebokontrollierten Studie. Da ein indirekter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hier nicht möglich war, haben wir im vorliegenden Nutzendossier auch keinen Anspruch auf einen Zusatznutzen gestellt. Die klinischen Daten zeigen aber ganz klar, dass Upadacitinib den Betroffenen nicht nur eine starke Reduktion der Krankheitsaktivität und der Schmerzen bietet, sondern sie schnell und auch langanhaltend erfolgt. Somit schließt Upadacitinib hier eine sehr wichtige therapeutische Lücke zum Wohl der Patientinnen und Patienten; ihre Krankheitslast wird entscheidend gelindert, die Lebensqualität wiederhergestellt, und sie können ihren normalen Alltagsanforderungen wieder nachkommen. – Damit kommen wir zum Schluss und freuen uns auf die nachfolgende Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Claes. – Wie eben jetzt hier auch die erste Frage an die beiden Kliniker: Herr Professor Krüger, Frau Dr. Kiltz, wie sehen Sie mit Blick auf die immer geäußerten Sicherheitswarnungen für die JAK-Inhibitoren den derzeitigen Stellenwert von Upadacitinib als klinische Behandlungsoption? Wir haben uns in der vorherigen Anhörung auch damit beschäftigt: Gibt es im Anwendungsgebiet, über das wir jetzt sprechen, nach den entsprechenden EMA-Warnungen jetzt irgendwelche Veränderungen, irgendwelche Dinge, auf die Sie besonders Rücksicht nehmen? Können Sie uns dazu vielleicht ein paar Takte sagen?

Herr Prof. Dr. Krüger (DGfR): Wir haben es grundsätzlich im Krankengut der Spondyloarthritis mit jüngeren Patienten zu tun, als es bei der rheumatoiden Arthritis der Fall ist. Das heißt, eine der wichtigen zu erwartenden Ausgrenzungen, Alter über 65 Jahre, wird nur für sehr wenige Patienten zutreffen. Es bleiben natürlich andere Faktoren, zum Beispiel das Rauchen, wo wir Einschränkungen erwarten; der Rote-Hand-Brief ist ja noch nicht versendet, aber er wird in nächster Zeit kommen. Das könnte gewisse Einschränkungen geben, aber viele der Einschränkungen, die zu erwarten sind, betreffen ältere Patienten. Somit ist es ganz wichtig, dass wir sozusagen als Alternative eben dann einen JAK-Inhibitor, in diesem Fall das Upadacitinib, tatsächlich zur Verfügung haben, und das wird sicherlich auch vielen jüngeren nr-axSpA-Patienten zugutekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau PD Dr. Kiltz, Ergänzung?

Frau PD Dr. Kiltz (DGfR): Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann schaue ich in die Runde. – Ich habe jetzt Frau Claes.

Frau Dr. Claes (AbbVie): Ich möchte tatsächlich hier auch noch einmal kurz etwas ergänzen, weil das Thema PRAC-Verfahren vorhin auch schon einmal ganz kurz angerissen wurde. Ich finde, das ist ein sehr wichtiges Thema. Deshalb möchte ich mich dem noch einmal kurz widmen.

Zunächst: Wir als Firma nehmen dieses Thema natürlich sehr ernst. Deshalb haben wir hier auch sehr eng mit den Zulassungsbehörden zusammengearbeitet. Das vorliegende Zwischenfazit der EMA – die Entscheidung der Europäischen Kommission steht aktuell noch aus – ergab dabei schon sehr klar, dass für Upadacitinib eben keinerlei Einschränkungen der Zulassung und der bisherigen Indikationsgebiete notwendig sind. Das heißt, Upadacitinib ist per se uneingeschränkt für die beschriebenen Patientenpopulationen noch verordnungsfähig.

Darüber hinaus gab es auch in diesem Verfahren keinerlei Kontraindikation, die neu hinzugekommen ist. Was die Empfehlungen des PRACs nun umfasst, sind die sogenannten Risikopatienten, die wir hier kurz erwähnt haben und die in Kapitel 4.4 der Fachinformation zu den Warnhinweisen umfasst werden. Dort hat sich der Wortlaut leicht verändert. Es sind keine neuen Warnhinweise hinzugekommen.

Das heißt, diese zukünftigen Änderungen – ich muss sie noch „zukünftig“ nennen, weil wir, wie gesagt, noch auf die Decision warten, die es dann final freigibt – bedeuten eben nicht, dass Upadacitinib bei diesen Patienten nicht eingesetzt werden darf. Es ist stattdessen der Hinweis, dass vor Beginn dieser Behandlung bei diesen Patienten ganz genau und sorgfältig hingeschaut werden soll. Dementsprechend sehen wir auch keine große Änderung in der klinischen Praxis, weil das genau das ist, was aktuell schon gemacht wird: Generell werden Risikopatienten, bevor ein immunsupprimierendes Medikament gegeben wird, ganz genau monitort, bevor entschieden wird, ob dieser Wirkstoff überhaupt zum Einsatz kommt. – Das wollte ich gern noch einmal einordnen: Es ist keine Änderung der Indikation und der Zulassung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Claes. – Fragen, bitte! – Keine. Nein, es gibt keine weiteren Fragen. Es ergibt sich alles aus den Stellungnahmen und den Unterlagen im Dossier. – Dann sind wir hier durch. Frau Claes, Sie brauchen jetzt gar nicht mehr viel zusammenzufassen, sondern können auf Ihre Eingangsworte Bezug nehmen.

Dann haben wir in dieser Anhörung das weniger gemacht, was wir eben zu viel gemacht haben. Wir hatten nämlich zweimal eine halbe Stunde terminiert, und eben haben wir 50 Minuten gemacht, jetzt aber nur 10 Minuten. Damit sind wir wieder im Zeitplan.

Frau Dr. Claes (AbbVie): So passt es doch ganz wunderbar, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, genau. Frau Claes, wollen Sie noch zwei, drei Takte sagen?

Frau Dr. Claes (AbbVie): Gerne; vorbereitet ist es.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, dann lesen Sie es vor.

Frau Dr. Claes (AbbVie): Vielen Dank, Herr Professor Hecken, und in die gemeinsame Runde. Die wesentlichen Punkte haben wir im Eingangsstatement adressiert. Von daher noch einmal ganz kurz: Die nr-axSpA ist eine Erkrankung, die für die Betroffenen sehr belastend ist. Durch Upadacitinib steht ihnen nun ein neuer Wirkmechanismus zur Verfügung, der die bestehende Therapielandschaft ergänzt. Die Behandlung mit Upadacitinib führt zu einer schnellen und langanhaltenden Reduktion der Krankheitsaktivität. Die Schmerzen werden gelindert, und die Patienten können wieder in ihren Lebensalltag zurückkehren. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank; herzlichen Dank an die beiden klinischen Experten. Es waren ja nur wenige Fragestellungen, mit denen Sie konfrontiert worden sind. – Herzlichen Dank auch an die Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben.

Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich verabschiede mich von Ihnen und wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 12:07 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: axiale Spondyloarthritis

Stand: Juli 2020

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

Axiale Spondyloarthritis (Ankylosierende Spondylitis (AS), Nicht-radiographische axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA))

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

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

nicht angezeigt

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

Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Secukinumab vom 02. Juni 2016 in der Teilindikation (a) *Ankylosierende Spondylitis*

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Biologika	
Etanercept L04AB01 Enbrel®	<i>Axiale Spondyloarthritis</i> <i>Morbus Bechterew (ankylosierende Spondylitis [AS]):</i> Behandlung des schweren aktiven Morbus Bechterew bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine konventionelle Behandlung angesprochen haben. <i>Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis</i> Behandlung Erwachsener mit schwerer nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, mit objektiven, durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/ oder Magnetresonanztomographie (MRT) nachgewiesenen Anzeichen einer Entzündung, die unzureichend auf eine Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs) angesprochen haben. [Stand: 04/2016]
Infliximab L04AB02 z.B. Inflectra®	<i>Ankylosierende Spondylitis</i> Inflectra ist indiziert zur Behandlung der schwerwiegenden, aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. [Stand: 09/2016]
Adalimumab L04AB04 Humira®	<i>Axiale Spondyloarthritis</i> <i>Ankylosierende Spondylitis (AS)</i> Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<i>Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS</i> Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren axialen Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und/oder MRT, bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber diesen vorliegt. [Stand: 12/2016]
Golimumab L04AB06 Simponi®	<i>Axiale Spondyloarthritis</i> <i>Ankylosierende Spondylitis (AS)</i> Simponi ist angezeigt zur Behandlung der schweren, aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. <i>Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA)</i> Simponi ist indiziert zur Behandlung Erwachsener mit schwerer, aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven, durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT) nachgewiesenen Anzeichen einer Entzündung, die unzureichend auf eine Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs) angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber solchen Substanzen besteht. [Stand: 02/2017]
Certolizumab Pegol L04AB05. Cimzia®	<i>Axiale Spondyloarthritis</i> Cimzia ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer, aktiver axialer Spondyloarthritis, einschliesslich: <i>Ankylosierende Spondylitis (AS)</i> Erwachsene mit schwerer, aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs) angesprochen haben oder die eine Intoleranz gegenüber NSAIDs besitzen. <i>Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS</i> Erwachsene mit schwerer, aktiver axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung, festgestellt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder mittels Magnetresonanztomographie (MRT), die ungenügend auf NSAIDs angesprochen haben oder die eine Intoleranz gegenüber NSAIDs besitzen. [Stand: 01/2017]
Secukinumab L04AC10 Cosentyx®	<i>Ankylosierende Spondylitis (AS; Morbus Bechterew)</i> Cosentyx ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. [Stand: 03/2017] <i>Nicht-röntgenologische, axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA)</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	Cosentyx ist angezeigt für die Behandlung der aktiven nicht-röntgenologischen axialen Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomographie (MRT), bei Erwachsenen, die unzureichend auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.
Ixekizumab L04AC13 Taltz®	Axiale Spondyloarthritis <i>Ankylosierende Spondylitis (Röntgenologische axiale Spondyloarthritis)</i> Taltz ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. <i>Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis</i> Taltz ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, nachgewiesen durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben. [Stand: 07/2020]
Glukokortikoide	
Prednisolon H02AB06 generisch	• andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: – Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a) (Prednisolon acis FI, Stand 05/2014)
Prednison H02AB07 generisch	Andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: – Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a) (Prednison acis FI, Stand 05/2014)
Triamcinolon H02AB08 Volon®	Andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke, Arthritis psoriatica, enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität);
Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAID/ NSAR) z. B.	
Indometacin M01AB01 generisch	– Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen (Indomet-ratiopharm®, FI, Stand 05/2013)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Ibuprofen M01AE01 generisch	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei – akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) – chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthritits) – Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen (Ibuprofen AbZ, FI, Stand 01/2014)
Naproxen M01AE02 generisch	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei – akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall); – chronischen Arthritiden, insbesondere rheumatoider Arthritis/chronischer Polyarthritits; – Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen; (Naproxen acis.FI, Stand 08/2014)
Acemetacin M01AB11 generisch	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei – akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall), – chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthritits), – Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen, (Acemetacin Heumann, FI, Stand 04/2015)
Etoricoxib M01 AH 05 generisch	Etoricoxib Mylan ist angezeigt bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren zur Behandlung von Symptomen bei Reizzuständen degenerativer und entzündlicher Gelenkerkrankungen (Arthrose und rheumatoide Arthritis), Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) sowie von Schmerzen und Entzündungszeichen bei akuter Gichtarthritis. (Stand FI 01/2020)
Celecoxib M01 AH 01 Generisch	Celecoxib Mylan wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Symptomen bei Reizzuständen degenerativer Gelenkerkrankungen (aktivierte Arthrosen), chronischer Polyarthritits (rheumatoide Arthritis) und Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew). (Stand FI 01/2020)

Quellen: Amis-Datenbank, Fachinformationen.

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: axiale Spondyloarthritis

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 12. Mai 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	6
2 Systematische Recherche.....	6
3 Ergebnisse.....	7
3.1 G-BA-Beschlüsse / IQWiG-Berichte.....	7
3.2 Cochrane Reviews	8
3.3 Systematische Reviews.....	9
3.4 Leitlinien.....	13
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	39
Referenzen	41
Anhang	43

Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatology
ADA	Anti-Drug-Antikörper
AGREE	Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
APR	Apremilast
AS	Ankylosierende Spondylitis
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis International Society
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
axSpA	Axiale Spondyloarthritis
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
bDMARD	Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drug
BIW	Twice a Week
BT	Biological Therapy
CEBM	Centre for Evidence Based Medicine
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CI	Confidence Interval
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CPG	Clinical Practice Guideline
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drug
CT	Computertomographie
DAPSA	Disease Activity in Psoriatic Arthritis Score
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V.
DMARD	Disease-Modifying Antirheumatic Drug
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EMBASE	Excerpta Medica Database
EMEUNET	EMering EUlar NETwork

ESR	Erythrozytensedimentationsrate
EULAR	European League Against Rheumatism
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Glucocorticoid
GDG	Guideline Development Group
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GP	General Practitioner
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HLA	Humanes Leukozytenantigen
IBD	Inflammatory Bowel Disease
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IL	Interleukin
IXE	Ixekizumab
LEF	Leflunomid
LoE	Level of Evidence
MC	Multicenter
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MDA	Minimal Disease Activity
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MTX	Methotrexat
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
nr-axSpA	Nicht-radiographische axiale Spondyloarthritis
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
OR	Odds Ratio
PAM	Pamidronat
PDE4i	Phosphodiesterase-4-Inhibitor

PRO	Patient-Reported Outcome
QW	Once a Week
RCT	Randomised Controlled Trial
SAA	Spondylitis Association of America
SC	Single center
SEC	Secukinumab
SER	Spanisch Society of Rheumatology
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SIJ	Sacroiliac Joint
SJC	Swollen Joint Count
SLR	Systematic Literature Review
SPARTAN	Spondyloarthritis Reseach and Treatment Network
SSZ	Sulfasalazin
THL	Thalidomid
TJC	Tender Joint Count
TNF	Tumornekrosefaktor
TNFi	Tumornekrosefaktor-Inhibitor
TOF	Tofacitinib
TRIP	Turn Research into Practice Database
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver axialer Spondyloarthritis (axSpA), bestehend aus:

- a) Ankylosierender Spondylitis (AS): Erwachsene mit aktiver AS, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben.
- b) Nicht-radiographischer axialer Spondyloarthritis (nr-axSpA): Erwachsene mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Entzündungszeichen, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Spondyloarthritis durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 07.04.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 670 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 14 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse / IQWiG-Berichte

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

Ankylosierende Spondylitis (AS; Morbus Bechterew)

Secukinumab (Cosentyx®) ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

ein TNF-alpha-Hemmer (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab)

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.3 Systematische Reviews

Ungprasert P et al., 2017 [11].

Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with active ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

[...] to compare the efficacy of certolizumab and non-TNF inhibitor biologic agents to older TNF inhibitors in patients who are biologic agent-naïve using indirect comparison technique.

Methodik

Population:

patients with active AS who have failed or could not tolerate NSAIDs therapy

Intervention:

certolizumab and non-TNF inhibitor biologic agents

Komparator:

older TNF inhibitors, placebo

Endpunkte:

Ankylosing Spondylitis Assessment Study group response criteria 20 (ASAS20)

ASAS20 response is defined as at least 20% improvement in at least three of four evaluated domains (patient global, pain, function, and inflammation) without worsening of more than 20% of the remaining domain.

Recherche/Suchzeitraum:

- Ovid Medline, Ovid CENTRAL, and Ovid EMBASE database from inception to January 2017
- search in clinicaltrials.gov [...] to look for any additional unpublished studies
- the bibliographies of selected review articles and the previous meta-analysis by the Cochrane collaboration were also manually searched

Qualitätsbewertung der Studien:

Risk of bias for individual study was evaluated in six domains including random sequence generation, allocation concealment, blinding of participants and personnel, blinding of outcome assessment, incomplete outcome data, and selective reporting.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

18 RCTs met the eligibility criteria, 14 trials of older TNF inhibitors (2321 patients), two trials of secukinumab (405 patients), one trial of certolizumab (142 patients), and one trial of tofacitinib (103 patients).

Charakteristika der Population:

Baseline characteristics of participants were similar across these trials with similar female-to-male ratio, average age, and baseline disease activity as reflected by similar Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). All studies used modified New York criteria to classify participants with AS. The definitions of active AS were consistent across studies (i.e., BASDAI ≥ 4 and spinal pain VAS ≥ 3 or 4). All studies allowed concomitant use of stable dose of NSAIDs, DMARDs, and steroid at the dose of not more than 10 mg daily of prednisone or equivalent. Nonetheless, the duration of disease varied considerably across the studies, ranging from 1.5 to 18.7 years.

Qualität der Studien:

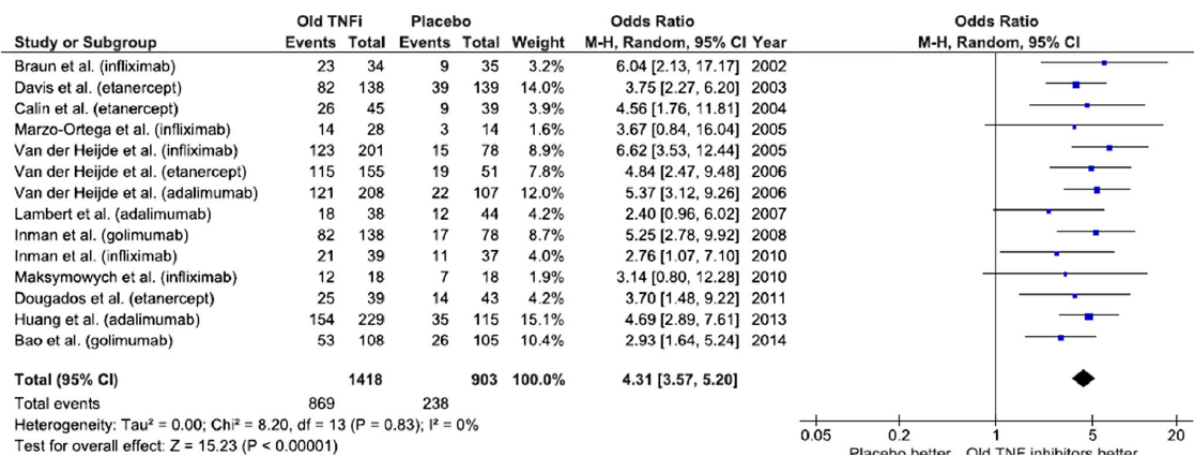
Risk of bias for individual study was low except for unclear risk of selection bias as most studies did not report the process of randomization in detail (*siehe Anhang Abbildung 1*).

Studienergebnisse:

Direkte Vergleiche

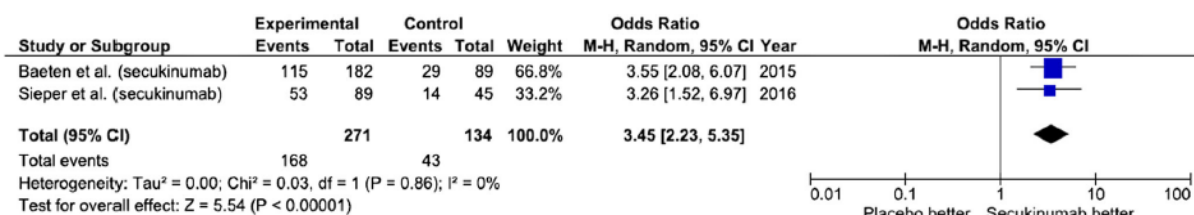
14 trials of older TNF inhibitors were pooled together. The pooled OR of achieving ASAS20 response among older TNF inhibitor-treated patients compared with placebo-treated patients was 4.31 (95% CI, 3.57-5.20). The statistical heterogeneity was low with I^2 of 0%.

Abbildung 1: Forest plot of older TNF inhibitors



The results of two trials of secukinumab were pooled together. The pooled OR of achieving ASAS20 response among secukinumab-treated patients compared with placebo-treated patients was 3.45 (95% CI, 2.23-5.35). The statistical heterogeneity was low with I^2 of 0%.

Abbildung 2: Forest plot of secukinumab



Indirekte Vergleiche

Die Ergebnisse aus den indirekten Vergleichen werden nicht berichtet, da die grundlegenden Annahmen von Netzwerk-Metaanalysen nicht adäquat überprüft wurden.

Fazit der Autoren

In conclusion, the current meta-analysis demonstrated that the odds of achieving an ASAS20 response in patients with AS who did not have an adequate response to, or could not tolerate NSAIDs were not significantly different between older TNF inhibitors [and] secukinumab [...]. However, the interpretation of the results was limited by the small number of included RCTs. Head-to-head RCTs are still required to establish the comparative efficacy.

Kommentare zum Review

In allen Studien war eine Begleitmedikation mit einer stabilen Dosis von NSAIDs, DMARDs und Kortikosteroiden (darunter eine Studie zusätzlich mit Methotrexat bis 10 mg pro Woche) erlaubt. Tofacitinib ist kein für die Indikation axiale Spondyloarthritis zugelassener Wirkstoff.

Chen C et al., 2016 [1].

Comparative effectiveness of biologic therapy regimes for ankylosing spondylitis – a systematic review and a network meta-analysis

Fragestellung

[...] to assess the comparative efficacy of all available biologic therapy regimens in adults with AS using the technique of network meta-analysis and thus provide meaningful information in the hope of establishing the optimal treatment regimen for the treatment of AS.

Methodik

Population:

participants aged 18 years or older who had AS defined by 1984 modified New York criteria and had responded inadequately to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

Intervention:

all available biologic agents for AS at present such as anti-TNF- α agent, anti-IL-23 or anti-IL-17 or anti-IL-6 agents

Komparator:

placebo

Endpunkte:

proportion of patients achieving 20% improvement in the ASAS Response Criteria (ASAS20) at week 12 or 14

Recherche/Suchzeitraum:

PubMed, Medline, Embase, Cochrane library, and ClinicalTrials.gov were searched from the inception of each database to June 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's Tool for Assessing Risk of Bias
- Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) method to appraise the quality of evidences of current direct and network meta-analysis for the primary outcome

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

14 RCTs (13 published and NCT00195819) (*siehe Anhang Tabelle 1*)

Charakteristika der Population:

- A total of 2672 active AS patients in 14 trials received biologic therapies or placebo.
- In general, patients were similar in terms of baseline data such as age, sex, HLA-B27-positive proportion, duration of AS, concomitant drugs, CRP, and BASDAI.
- DMARDs and NSAIDs were permitted to continue in most studies.

Qualität der Studien:

In general, the studies were considered to be at low risk of bias regarding selection, performance, detection, attrition, and reporting bias (*siehe Anhang Abbildung 2*).

Studienergebnisse:

Two types of meta-analysis were conducted:

- a) direct pairwise meta-analyses using random-effect model
- b) random-effect Bayesian network meta-analyses using Markov chain Monte Carlo methods

Direkte Vergleiche

- Compared with placebo, most biologic therapies were associated with significantly higher proportions of patients achieved ASAS20, ASAS40, ASAS5/6, ASAS partial remission and BASDAI50, except for secukinumab and tocilizumab.
- In the head-to-head trials, etanercept 50 mg QW was comparable to infliximab 5 mg, the effects of etanercept 50 mg QW were substantially equal to that of etanercept 50 mg BIW.
- The direct pairwise meta-analyses were highly heterogeneous in general for all outcomes assessed (*siehe Anhang Abbildungen 3-7*).

Indirekte Vergleiche

Die Ergebnisse aus den indirekten Vergleichen werden nicht berichtet, da die grundlegenden Annahmen von Netzwerk-Metaanalysen nicht adäquat überprüft wurden.

Fazit der Autoren

Most biologic therapy regimes were more effective than placebo regarding all the outcomes assessed, except for secukinumab and tocilizumab.

Kommentare zum Review

Eine Fortführung der Behandlung mit DMARDs und NSAIDs war im Großteil der Studien erlaubt. Tocilizumab ist kein für die Indikation axiale Spondyloarthritis zugelassener Wirkstoff.

3.4 Leitlinien

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), 2019 [2].

S3-Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen

Zielsetzung

Das Ziel ist [...], die evidenzbasierte Diagnostik und Therapie der axialen SpA darzustellen und damit den Betroffenen die Möglichkeit einer frühzeitigen Diagnosestellung zu eröffnen und die Einleitung einer wissenschaftlich begründeten Therapie zu ermöglichen.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- formale Konsensprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargestellt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche in Medline (PubMed) und der Cochrane library durchgeführt. Die systematische Recherche nach Studien wurde auf den Zeitraum 01.10.2011-31.08.2017 beschränkt.

LoE

Für die Bewertung der wissenschaftlichen Evidenz wurden die Oxford Kriterien zugrunde gelegt (siehe Anhang Tabelle 2).

GoR

Tabelle 1: Grad der Empfehlung, ABO-Schema

A	„Soll“-Empfehlung: Zumindest eine randomisierte, kontrollierte Studie von insgesamt guter Qualität und Konsistenz, die sich direkt auf die jeweilige Empfehlung bezieht und nicht extrapoliert wurde (Evidenzebenen Ia und Ib).
B	„Sollte“-Empfehlung: Gut durchgeführte klinische Studien, aber keine randomisierten klinischen Studien, mit direktem Bezug zur Empfehlung (Evidenzebenen II und III) oder Extrapolation von Evidenzebene I, falls der Bezug zur spezifischen Fragestellung fehlt.
0	„Kann“-Empfehlung: Bericht von Expertenkreisen oder Expertenmeinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Autoritäten (Evidenzebene IV) oder Extrapolation von Evidenzebene Ia, Ib oder III. Diese Einstufung zeigt an, dass direkt anwendbare klinische Studien von guter Qualität nicht vorhanden oder nicht verfügbar sind.

Sonstige methodische Hinweise

Methotrexat und Sulfasalazin sind keine für die Indikation axiale Spondyloarthritis zugelassenen Wirkstoffe.

Empfehlungen

Medikamentöse Therapie

Biologika (Biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs))

8-15 Eine Therapie mit Biologika soll bei Patienten mit persistierend hoher entzündlicher Krankheitsaktivität und unzureichendem Ansprechen auf eine NSAR-Therapie oder Unverträglichkeit von NSAR begonnen werden. Dabei sind Unterschiede in der Zulassung für TNF- und IL-17-Inhibitoren zu beachten.

(Empfehlungsgrad A, Evidenz 1++)

Die Wirksamkeit und Sicherheit der TNFi ist bei Patienten mit AS sehr gut belegt [247, 253-283, 421]. Patienten mit totaler Ankylose der Wirbelsäule profitieren ebenfalls von einer Therapie mit TNFi [422] [423]. Die Wirksamkeit und Sicherheit einer Gabe von TNFi ist bei Patienten mit nr-axSpA ebenfalls sehr gut belegt. [424, 425] [426, 427]. Die bei nr-axSpA Patienten bestehende geringere Effektstärke im Vergleich zur AS Population wird durch verschiedene Autoren auf eine heterogenere Population der nr-axSpA Patienten und auf geringere Krankheitsschwere in einigen der kontrollierten Studien zurückgeführt [412, 428]. In der Metaanalyse von Callhoff et al. zeigte sich nach Korrektur für das Publikationsjahr (als Proxy für die Krankheitsschwere) jedoch kein Unterschied zwischen der Effektstärke von TNFi bei AS und nr-axSpA [412].

Die klinische Wirksamkeit von TNFi beginnt meist relativ schnell und hält bei einem größeren Teil der Patienten unter fortlaufender Therapie mehrere Jahre an [435], [436], [152], [424], [437], [438], [439], [440], [441], [442], [443], [423], [444], [445], [446], [425], [447], [448], [449], [450], [451], [452], [252, 380, 387, 427, 453-459]. Fast alle kontrollierten Studien sind unter Einschluss von Patienten mit AS durchgeführt worden. Ausnahmen sind die Studie mit Certolizumab [459], die in der Gesamtgruppe axiale SpA durchgeführt wurde, und Adalimumab [427], die in der Indikation nr-axSpA durchgeführt wurden.

8-16 Bei Patienten mit axialer SpA und symptomatischer peripherer Arthritis sollte eine TNF-Blocker-Therapie versucht werden, wenn der Patient auf mindestens eine lokale Steroidinjektion ungenügend angesprochen hat, und ein angemessener Behandlungsversuch mit einem Basistherapeutikum, bevorzugt Sulfasalazin, keine Wirkung gezeigt hat.

(Empfehlungsgrad B, Evidenz 1)

Diese Empfehlung setzt sich aus Informationen von mehreren Studien zusammen. Sequentielle Studien (lokales Steroid, Sulfasalazintherapie und danach Therapie mit einem TNFi) bei Patienten mit peripherer Arthritis sind nicht durchgeführt worden. Daher wird der -Empfehlungsgrad von „A“ auf „B“ herabgestuft.

8-17 Bei Patienten mit extra-muskuloskelettalen Manifestationen, insbesondere bei Vorliegen einer Uveitis, chronisch-entzündlichen Darmerkrankung oder Psoriasis sollte die

unterschiedliche Effektivität der verschiedenen Biologika auf diese Manifestationen beachtet werden.

(Empfehlungsgrad B, Evidenz 1+ / 2b)

8-18 Bei Patienten mit verbleibenden muskuloskelettalen Symptomen unter einer Biologika-Therapie kann eine zusätzliche Therapie mit NSAR erfolgen. (Statement)

8-19 Die Wirksamkeit einer Biologika-Therapie soll nach zwölf Wochen überprüft werden. (Empfehlungsgrad A, Evidenz 1++)

8-20 Bei Patienten, die ein Ansprechen zeigen (BASDAI-Verbesserung um ≥ 2 Punkte (auf einer Skala von 0-10) oder eine Verbesserung im ASDAS um $\geq 1,1$) und bei denen eine positive Expertenmeinung für eine Fortführung vorliegt, kann die Therapie fortgeführt werden. Bei Patienten ohne Ansprechen sollte ein Absetzen in Erwägung gezogen werden. (Empfehlungsgrad B, Evidenz 2b)

8-21 Eine Empfehlung, ob mit einem TNF-Inhibitor oder mit einem IL-17-Inhibitor begonnen werden soll, kann aufgrund der Studiendaten zur Wirksamkeit auf das Achsenskelett und Sicherheit nicht gegeben werden. Für TNF-Inhibitoren bestehen längere Erfahrungen in der klinischen Anwendung. (Statement)

8-22 Bei nicht-ausreichender Wirksamkeit eines Biologikums und bestehender hoher entzündlicher Krankheitsaktivität sollte der Wechsel auf ein weiteres Biologikum erfolgen. (Empfehlungsgrad B, Evidenz 2)

8-23 Bei Patienten in anhaltender Remission (mind. für sechs Monate) unter einer Biologikagabe kann eine Dosisreduktion bzw. eine Intervallverlängerung und später eventuell auch das Absetzen des Biologikums erwogen werden. (Empfehlungsgrad B, Evidenz 2)

Basistherapie (Chemisch-synthetische Disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs))

8-24 Bei Patienten mit axialer SpA und klinisch führender peripherer Arthritis sollte eine Basistherapie mit Sulfasalazin durchgeführt werden (B). Andere Basistherapeutika wie Methotrexat können alternativ eingesetzt werden (Expertenkonsens). (Empfehlungsgrad B, Evidenz 1)

Diese Empfehlung basiert auf einer Cochrane Analyse, die einen geringen Effekt der Sulfasalazin Behandlung bei Patienten mit peripherer Arthritis diskutiert hat. Daher wird der Empfehlungsgrad von „A“ auf „B“ herabgestuft.

8-25 Bei Patienten mit AS sollte keine Behandlung der Wirbelsäulensymptomatik mit Methotrexat erfolgen. (Empfehlungsgrad B, Evidenz 1)

Herabstufung des Empfehlungsgrad von „A“ auf „B“, da hier eine Extrapolation der Ergebnisse aus der Evidenzebene 1 vorgenommen wurde.

8-26 Es gibt keine ausreichende Evidenz, eine Kombination von TNF-Inhibitoren mit MTX zur Vermeidung von anti-drug-antibodies (ADAs) zu empfehlen. (Statement)

Glukokortikoide

8-27 Die systemische Langzeitgabe von Glukokortikoiden wird bei Patienten mit Achsenskelettbeteiligung nicht empfohlen. Für die Wirksamkeit einer kurzfristigen Therapie mit Glukokortikoiden gibt es nur sehr begrenzte Evidenz.
(Empfehlungsgrad 0, Evidenz 4)

Invasive Therapie

Injektionen

8-28 Bei Patienten mit axialer SpA und symptomatischer peripherer Arthritis (Statement) oder Enthesitis kann eine lokale Injektion mit Glukokortikoiden erfolgen.
(Empfehlungsgrad 0, Evidenz 1)

Die Empfehlung bezüglich der Enthesitis basiert auf einer einzigen kontrollierten Studie, in der eine Glukokortikoidinjektion gegenüber einer Injektion mit einem TNFi verglichen wird. Randomisierte Studie mit einem Vergleich Glukokortikoidinjektion versus Placebo fehlen. Daher wird der Empfehlungsgrad von „A“ auf „0“ herabgestuft.

8-29 Bei Patienten mit axialer SpA und symptomatischer florer Sakroiliitis kann eine Glukokortikoidinjektion in das Sakroiliakal-Gelenk erfolgen.
(Empfehlungsgrad 0, Evidenz 4)

152. van der Heijde D, Revicki DA, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, Harnam N, et al. Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2009;11(4):R124.

247. Weber U, Zubler V, Pedersen SJ, Rufibach K, Lambert RGW, Chan SM, et al. Development and validation of a magnetic resonance imaging reference criterion for defining a positive sacroiliac joint magnetic resonance imaging finding in spondyloarthritis. *Arthritis Care Res* 2013;65(6):977-985.

252. Pedersen SJ, Poddubny D, Sørensen IJ, Loft AG, Hindrup JS, Thamsborg G, et al. Course of magnetic resonance imaging-detected inflammation and structural lesions in the sacroiliac joints of patients in the randomized, double-blind, placebo-controlled Danish multicenter study of adalimumab in spondyloarthritis, as assessed by the Berlin and Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Methods. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(2):418-429.

253. Baraliakos X, Landewé R, Hermann KG, Listing J, Golder W, Brandt J, et al. Inflammation in ankylosing spondylitis: a systematic description of the extent and frequency of acute spinal changes using magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 2005;64:730-734.

254. Rennie WJ, Dhillon, SS, Conner-Spady B, Maksymowych WP, Lambert RGW. Magnetic resonance imaging assessment of spinal inflammation in ankylosing spondylitis: standard clinical protocols may omit inflammatory lesions in thoracic vertebrae. *Arthritis Rheum* 2009;61(9):1187-1193.

255. Appel H, Loddenkemper C, Grodzanovic Z, Ebhardt H, Dreimann M, Hempfing A, et al. Correlation of histopathological findings and magnetic resonance imaging in the spine of patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R143.

256. Jevtic V, Kos-Golja M, Rozman B, McCall I. Marginal erosive discovertebral "Romanus" lesions in ankylosing spondylitis demonstrated by contrast enhanced Gd-DTPA magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiol* 2000;29:27-33.

257. Romanus R, Yden S. Destructive and ossifying spondylitic changes in rheumatoid ankylosing spondylitis (pelvo-spondylitis ossificans). *Acta Orthop Scand* 1952;22:88-99.

258. Bennett AN, Rehman A, Hensor EMA, Marzo-Ortega H, Emery P, McGonagle D. Evaluation of the diagnostic utility of spinal magnetic resonance imaging in axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60(5):1331-1341.

259. Kenny JB, Hughes PL, Whitehouse GH. Discovertebral destruction in ankylosing spondylitis: the role of computed tomography and magnetic resonance imaging. *Br J Radiol* 1990;63(750):448-455.

260. Kabasakal Y, Garrett SL, Calin A. The epidemiology of spondylodiscitis in ankylosing spondylitis – a controlled study. *Br J Rheumatol* 1996;35(7):660-663.

261. Bennett AN, Rehman A, Hensor EMA, Marzo-Ortega H, Emery P, McGonagle D. The fatty Romanus lesion: a non-inflammatory spinal MRI lesion specific for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(5):891-894.

262. Braun J, Baraliakos X, Golder W, Hermann KG, Listing J, Brandt J, et al. Analysing chronic spinal changes in ankylosing spondylitis: a systematic comparison of conventional x rays with magnetic resonance imaging using established and new scoring systems. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1046-1055.

263. Braun J, Baraliakos X, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with Infliximab. *Arthritis Rheum* 2003;48(4):1126-1136.

264. van der Heijde D, Landewé R, Hermann KG, Rudwaleit M, Østergaard M, Ostveen A, et al. Is there a preferred method for scoring activity of the spine by magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis? *J Rheumatol* 2007;34(4):871-873.

265. Maksymowych WP, Inman RD, Salonen D, Dhillon SS, Williams M, Stone M, et al. Spondyloarthritis research consortium of Canada magnetic resonance imaging index for assessment of sacroiliac joint inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005;53(5):703-709.
266. Maksymowych WP, Dhillon SS, Park R, Salonen D, Inman RD, Lambert RGW. Validation of the spondyloarthritis research consortium of Canada magnetic resonance imaging spinal inflammation index: Is it necessary to score the entire spine? *Arthritis Rheum* 2007;57(3):501-507.
267. Lukas C, Braun J, van der Heijde D, Hermann KGA, Rudwaleit M, Østergaard M, et al. Scoring inflammatory activity of the spine by magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis: a multireader experiment. *J Rheumatol* 2007;34(4):862-870.
268. Treitl M, Korner M, Becker-Gaab C, Tryzna M, Rieger J, Pfeifer KJ, et al. Magnetic resonance imaging assessment of spinal inflammation in patients treated for ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2008;35(1):126-136.
269. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, Igelmann M, Kalthoff L, Klink C, et al. The degree of spinal inflammation is similar in patients with axial spondylarthritis who report high or low levels of disease activity: a cohort study. *Ann Rheum Dis* 2012;71(7):1207-1211.
270. Madsen KB, Jurik AG. MRI grading method for active and chronic spinal changes in spondyloarthritis. *Clin Radiol* 2010;65(1):6-14.
271. Weber U, Zubler V, Zhao Z, Lambert RGW, Chan SM, Pedersen SJ, et al. Does spinal MRI add incremental diagnostic value to MRI of the sacroiliac joints alone in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis? *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):985-992.
272. Hermann KGA, Baraliakos X, van der Heijde D, Jurik AG, Landewé R, Marzo-Ortega H, et al. Descriptions of spinal MRI lesions and definition of a positive MRI of the spine in axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI study group. *Ann Rheum Dis* 2012;71(8):1278-1288.
273. Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES, Listing J, Braun J, Sieper J. MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(9):1276-1281.
274. Braun J, Landewé R, Hermann KGA, Han J, Yan S, Williamson P, et al. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with Infliximab. *Arthritis Rheum* 2006;54(5):1646-1652.
275. Baraliakos X, Brandt J, Listing J, Haibel H, Sörensen H, Rudwaleit M, et al. Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with Etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data. *Arthritis Rheum* 2005;53(6):856-863.
276. Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, Braun J. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor α receptor fusion protein Etanercept. *Arthritis Rheum* 2005;52(4):1216-1223.
277. Sieper J, Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Haibel H, Rudwaleit M, et al. Persistent reduction of spinal inflammation as assessed by magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis after 2 yrs of treatment with the anti-tumour necrosis factor agent Infliximab. *Rheumatology* 2005;44:1525-1530.
278. Jarrett SJ, Sivera F, Cawkwell LS, Marzo-Ortega H, McGonagle D, Hensor E, et al. MRI and clinical findings in patients with ankylosing spondylitis eligible for anti-tumour necrosis factor therapy after a short course of etoricoxib. *Ann Rheum Dis* 2009;68(9):1466-1469.
279. Feydy A, Lavie-Brion MC, Gossec L, Lavie F, Guerini H, Nguyen C, et al. Comparative study of MRI and power Doppler ultrasonography of the heel in patients with spondylarthritis with and without heel pain and in controls. *Ann Rheum Dis* 2012;71(4):498-503.
280. Spadaro A, Iagnocco A, Baccano G, Ceccarelli F, Sabatini E, Valesini G. Sonographic-detected joint effusion compared with physical examination in the assessment of sacroiliac joints in spondylarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(10):1559-1563.
281. Ünlü E, Pamuk ÖN, Çakir N. Color and duplex Doppler sonography to detect sacroiliitis and spinal inflammation in ankylosing spondylitis. Can this method reveal response to anti-tumor necrosis factor therapy? *J Rheumatol* 2007;34(1):110-116.
282. Aydin SZ, Bas E, Basci O, Filippucci E, Wakefield RJ, Çelikel Ç, et al. Validation of ultrasound imaging for Achilles enthesal fibrocartilage in bovines and description of changes in humans with spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(12):2165-2168.
283. D'Agostino MA, Aegerter P, Bechara K, Salliot C, Judet O, Chimenti MS, et al. How to diagnose spondyloarthritis early? Accuracy of peripheral enthesitis detection by power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2011;70(8):1433-1440.
380. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis* 2014;73:101-107.
387. Dougados M, Wood E, Combe B, Schaeffer T, Miceli-Richard C, Berenbaum F, et al. Evaluation of the nonsteroidal anti-inflammatory drug-sparing effect of etanercept in axial spondyloarthritis: results of the multicenter, randomized double-blind, placebo-controlled SPARSE study. *Arthritis Res Ther* 2014;16(6):481.
412. Callhoff J, Sieper J, Weiß A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):1241-1248.
421. Ren L, Luo R, Li J, Tang R, Zhu S, Wan L. Efficacy of antitumor necrosis factor(α) agents on patients with ankylosing spondylitis. *Am J Med Sci* 2013;346(6):455-461.
422. van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, Braun J, Borofsky M, Torre J, et al. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spine ankylosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1218-1221.
423. Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Elbaz M, Geher P, et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis* 2011;70(5):799-804.

424. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, et al. Efficacy of Adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 2008;58(7):1981-1991.
425. Song IH, Hermann KG, Haibel H, Althoff CE, Listing J, Burmester GR, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70(4):590-596.
426. Barkham N, Keen HI, Coates LC, O'Connor P, Hensor E, Fraser AD, et al. Clinical and imaging efficacy of Infliximab in HLA-B27-positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 2009;60(4):946-954.
427. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis* 2013;72(6):815-822.
428. Corbett M, Soares M, Jhuti G, Rice S, Spackman E, Sideris E, et al. Tumour necrosis factor- α inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2016;20(9).
435. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BAC, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2006;54(7):2136-2146.
436. van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, Kivitz AJ, Wong RL, Kupper H, et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):922-929.
437. Davis JC Jr, van der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (Etanercept) for treating ankylosing spondylitis. A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48(11):3230-3236.
438. Davis JC, van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg D, et al. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann Rheum Dis* 2005;64(11):1557-1562.
439. Davis JC Jr, van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Clegg DO, Kivitz AJ, et al. Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(3):346-352.
440. Calin A, Dijkmans BAC, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1594-1600.
441. Dijkmans B, Emery P, Hakala M, Leirisalo-Repo M, Mola EM, Paolozzi L, et al. Etanercept in the longterm treatment of patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2009;36(6):1256-1264.
442. Martín-Mola E, Sieper J, Leirisalo-Repo M, Dijkmans BA, Vlahos B, Pedersen R, et al. Sustained efficacy and safety, including patient-reported outcomes, with etanercept treatment over 5 years in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(2):238-245.
443. van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, Geher P, van der Horst-Bruinsma I, Juanola X, et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1572-1577.
444. Dougados M, Combe B, Braun J, Landewé R, Sibilia J, Cantagrel A, et al. A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of etanercept in adults with refractory heel enthesitis in spondyloarthritis: the HEEL trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69(8):1430-1435.
445. Navarro-Sarabia F, Fernández-Sueiro JL, Torre-Alonso JC, Gratacos J, Queiro R, Gonzalez C, et al. High-dose etanercept in ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomized, double blind, controlled multicentre study (LOADET study). *Rheumatology* 2011;50(10):1828-1837.
446. Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, Burgos-Vargas R, Vlahos B, Koenig AS, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis. A randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 2011;63(6):1543-1551.
447. Inman RD, Davis JC Jr, van der Heijde D, Diekmann L, Sieper J, Kim SI, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008;58(11):3402-3412.
448. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359(9313):1187-1193.
449. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:229-234.
450. Braun J, Baraliakos X, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, et al. Persistent clinical response to the anti-TNF- α antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. *Rheumatology* 2005;44:670-676.
451. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Fritz C, Alten R, Burmester G, et al. Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor α therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. *Ann Rheum Dis* 2008;67:340-345.
452. Baraliakos X, Listing J, Fritz C, Haibel H, Alten R, Burmester GR, et al. Persistent clinical efficacy and safety of infliximab in ankylosing spondylitis after 8 years – early clinical response predicts long-term outcome. *Rheumatology* 2011;50:1690-1699.
453. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. Results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52(2):582-591.
454. Heldmann F, Brandt J, van der Horst-Bruinsma I, Landewé R, Sieper J, Burmester G, et al. The European Ankylosing Spondylitis Infliximab Cohort (EASIC): a European multicentre study for long term outcomes in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(4):672-680.
455. Bao C, Huang F, Khan MA, Fei K, Wu Z, Han C, et al. Safety and efficacy of golimumab in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial.

456. Deodhar A, Reveille JD, Harrison DD, Kim L, Lo KH, Leu JH, et al. Safety and efficacy of golimumab administered intravenously in adults with ankylosing spondylitis: results through week 28 of the GO-ALIVE study. *J Rheumatol* 2018;45(3):341-348.

457. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(8):2091-2102.

458. Huang F, Gu J, Zhu P, Bao C, Xu J, Xu H, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: results of a randomised, controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73(3):587-594.

459. Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondylarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:39-47.

Ward MM et al., 2019 [14].

American College of Rheumatology (ACR)

Spondylitis Association of America (SAA)

Spondyloarthritis Research and Treatment Network (SPARTAN)

2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis

Zielsetzung

To update evidence-based recommendations for the treatment of patients with ankylosing spondylitis (AS) and nonradiographic axial spondyloarthritis (SpA).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- 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,
- weder Gültigkeit, noch Verfahren zur Überwachung und Aktualisierung beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

OVID Medline (since 1946), PubMed (since its inception in the mid-1960s), and the Cochrane Library, including Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), were searched from the beginning of each database through September 9, 2017, and update searches were conducted on February 28, 2018.

LoE

The quality of evidence for each outcome was evaluated by reviewers using GRADE quality assessment criteria. GRADE specifies four categories in which the quality of evidence may be rated: high, moderate, low, and very low.

Tabelle 2: GRADE Working Group grades of evidence definitions

High quality	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality	We are very uncertain about the estimate.

GoR

- A recommendation could be either in favour 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 benefits of an intervention clearly outweigh the harms (or vice versa), that the quality of evidence is high, and that future research will likely not alter the conclusion. Strong recommendations can also be based on less evidence when there is substantial concern for risk of harm.
- Strong recommendations do not imply large clinical benefits from the intervention, but rather confidence in the evidence base.
- 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 a particularly essential element of decision making.
- Judgments are based on the experience of the clinician panel members in shared decision making with their patients, as well as the experience and perspectives of the two patient panel members.
- Following ACR policy, the cost of an intervention was not formally considered in developing recommendations.

Sonstige methodische Hinweise

Methotrexat, Sulfasalazin und Tofacitinib sind keine für die Indikation axiale Spondyloarthritis zugelassenen Wirkstoffe.

Empfehlungen

Recommendations for adults with active AS

Summary of the main recommendations (siehe Anhang Abbildung 8)

We strongly recommend treatment with NSAIDs over no treatment with NSAIDs.

(Level of evidence: Low)

We conditionally recommend continuous treatment with NSAIDs over on-demand treatment with NSAIDs (PICO 1). *(Level of evidence: Low to moderate)*

The efficacy of NSAIDs for symptom improvement in active AS has been established in many controlled trials. Evidence that continuous NSAID use results in slower rates of spinal fusion on radiographs over 2 years compared to on-demand NSAID use is inconsistent, with results of

one trial of celecoxib suggesting less progression with continuous use, and one trial of diclofenac indicating no difference in progression (12,13). Despite the uncertainty regarding potential disease-modifying effects, the committee conditionally favored continuous use of NSAIDs in patients with active AS, primarily for controlling disease activity. The decision to use NSAIDs continuously may vary depending on the severity of symptoms, patient preferences, and comorbidities, particularly gastrointestinal and kidney comorbidities, and cardiovascular disease.

We do not recommend any particular NSAID as the preferred choice.
(Level of evidence: Low to moderate)

In adults with active AS despite treatment with NSAIDs, we conditionally recommend treatment with sulfasalazine, methotrexate, or tofacitinib over no treatment with these medications. Sulfasalazine or methotrexate should be considered only in patients with prominent peripheral arthritis or when TNFi are not available. (Level of evidence: Low to moderate)

Treatment with sulfasalazine is recommended primarily for patients with prominent peripheral arthritis and few or no axial symptoms. However, TNFi may provide a better option for these patients. Evidence for the efficacy of sulfasalazine is based on 8 older controlled trials that showed benefit for peripheral arthritis.

Although a recent placebo-controlled trial of sulfasalazine demonstrated improvement in axial symptoms, and modest clinical and imaging responses were seen in a second trial, the preponderance of evidence indicates that sulfasalazine has little benefit for axial symptoms (14,15). Sulfasalazine may have a role in treating patients who have contraindications to TNFi, those who decline treatment with TNFi, or those with limited access to TNFi. Three trials of methotrexate with negative results tested doses of ≤ 10 mg weekly, and the lack of benefit may reflect the low doses used (16-18). One uncontrolled study of methotrexate 20 mg weekly showed no improvement in axial symptoms, but a decrease in swollen joint count (19). Treatment with methotrexate may be considered for patients with predominately peripheral arthritis, although among nonbiologics, there is more evidence supporting the use of sulfasalazine. A phase II study of tofacitinib showed benefit in both clinical and imaging outcomes of axial disease over 12 weeks (20). Use of tofacitinib could be another option, although the results of phase III trials are not available. Leflunomide, apremilast, thalidomide, and pamidronate are not recommended.

In adults with active AS despite treatment with NSAIDs, we conditionally recommend treatment with TNFi over treatment with tofacitinib. (Level of evidence: Very low)

In adults with active AS despite treatment with NSAIDs, we strongly recommend treatment with TNFi over no treatment with TNFi. (Level of evidence: High)

We do not recommend any particular TNFi as the preferred choice.
(Level of evidence: Moderate)

The efficacy of TNFi in patients with active AS has been demonstrated in 24 randomized controlled trials, most of which were short-term (6 months or shorter) placebo-controlled studies. Improvements were shown in patient-reported outcomes, composite response criteria, and spine and sacroiliac inflammation on magnetic resonance imaging (MRI). The panel judged that the evidence justified a strong recommendation for use of TNFi in patients whose AS remained active despite treatment with NSAIDs. Indirect comparisons in network meta-analyses of clinical trials have not showed clinically meaningful differences in short-term efficacy among TNFi in the treatment of active AS. Direct comparisons among these medications are limited to a trial of

inliximab versus its biosimilar, and a very small open-label trial of infliximab versus etanercept (22,23). The panel judged that the evidence did not support preference of 1 TNFi over any other for the typical patient.

In adults with active AS despite treatment with NSAIDs, we strongly recommend treatment with secukinumab or ixekizumab over no treatment with secukinumab or ixekizumab.

(Level of evidence: High)

In adults with active AS despite treatment with NSAIDs, we conditionally recommend treatment with TNFi over treatment with secukinumab or ixekizumab.

(Level of evidence: Very low)

In adults with active AS despite treatment with NSAIDs, we conditionally recommend treatment with secukinumab or ixekizumab over treatment with tofacitinib.

(Level of evidence: Very low)

The use of secukinumab and ixekizumab in patients with active AS is supported by data from large placebo-controlled trials. The panel recommended use of TNFi over secukinumab or ixekizumab based on greater experience with TNFi and familiarity with their long-term safety and toxicity. Similarly, the panel judged that TNFi, secukinumab, or ixekizumab should be used over tofacitinib, given the larger evidence base for TNFi, secukinumab, and ixekizumab. In patients with coexisting ulcerative colitis, if treatment with TNFi is not an option, tofacitinib should be considered over secukinumab or ixekizumab. Interleukin-17 (IL-17) inhibitors have not been shown to be efficacious in IBD, although tofacitinib is an approved treatment for ulcerative colitis (26,27).

In adults with active AS despite treatment with NSAIDs and who have contraindications to TNFi, we conditionally recommend treatment with secukinumab or ixekizumab over treatment with sulfasalazine, methotrexate, or tofacitinib. *(Level of evidence: Low)*

No studies have directly compared the risks and benefits of treatment alternatives in patients who have contraindications to treatment with TNFi. The panel favored treatment with secukinumab or ixekizumab over treatment with sulfasalazine or methotrexate based on a higher likelihood of benefit, but this recommendation was conditional on the specific contraindication. If the contraindication to TNFi use was the presence of congestive heart failure or demyelinating disease, secukinumab or ixekizumab was preferred, since these medications have not been shown to worsen these conditions. If the contraindication to TNFi use was tuberculosis, other chronic infection, or a high risk of recurrent infections, sulfasalazine was preferred over secukinumab, ixekizumab, and tofacitinib. In these cases, efforts to mitigate the infections should be undertaken so that TNFi might safely be used. Treatment with rituximab, abatacept, ustekinumab, or IL-6 inhibitors is not recommended, even in patients with contraindications to TNFi, due to lack of effectiveness.

In adults with active AS despite treatment with the first TNFi used, we conditionally recommend treatment with secukinumab or ixekizumab over treatment with a different TNFi in patients with primary nonresponse to TNFi. *(Level of evidence: Very low)*

In adults with active AS despite treatment with the first TNFi used, we conditionally recommend treatment with a different TNFi over treatment with a non-TNFi biologic in patients with secondary nonresponse to TNFi. *(Level of evidence: Very low)*

In adults with active AS despite treatment with the first TNFi used, we strongly recommend against switching to treatment with a biosimilar of the first TNFi.

(Level of evidence: Very low)

In adults with active AS despite treatment with the first TNFi used, we conditionally recommend against the addition of sulfasalazine or methotrexate in favor of treatment with a new biologic.

(Level of evidence: Very low)

Direct comparisons of treatment strategies for patients who do not have or sustain adequate responses to their first TNFi have not been reported, and the recommendations are based on the panel's consideration of indirect comparisons among the available treatment options. Data from observational studies suggest that 25-40% of patients who switch from one TNFi to another will have a meaningful response (e.g., 50% improvement in Bath AS Disease Activity Index) to the second TNFi (28-30). However, not all patients in these studies switched TNFi because of ineffectiveness. The panel judged that treatment should differ for patients who had a primary nonresponse to TNFi and those with secondary nonresponse to TNFi.

In cases of nonresponse (primary or secondary), the panel recommended against switching to the biosimilar of the first TNFi (e.g., switching from originator infliximab to infliximab-dyyb), as the clinical response would not be expected to be different. The panel also recommended against the addition of sulfasalazine or methotrexate to TNFi in cases of nonresponse to TNFi, judging any benefit would likely be marginal. The addition of sulfasalazine could be considered in the rare patient whose axial symptoms are well-controlled with TNFi but who has active peripheral arthritis.

We strongly recommend against treatment with systemic glucocorticoids.

(Level of evidence: Very low)

In adults with isolated active sacroiliitis despite treatment with NSAIDs, we conditionally recommend treatment with locally administered parenteral glucocorticoids over no treatment with local glucocorticoids. *(Level of evidence: Very low)*

In adults with stable axial disease and active enthesitis despite treatment with NSAIDs, we conditionally recommend using treatment with locally administered parenteral glucocorticoids over no treatment with local glucocorticoids. Peri-tendon injections of Achilles, patellar, and quadriceps tendons should be avoided. *(Level of evidence: Very low)*

In adults with stable axial disease and active peripheral arthritis despite treatment with NSAIDs, we conditionally recommend using treatment with locally administered parenteral glucocorticoids over no treatment with local glucocorticoids.

(Level of evidence: Very low)

Recommendations for adults with active or stable AS

In adults receiving treatment with TNFi, we conditionally recommend against co-treatment with low-dose methotrexate. *(Level of evidence: Low)*

In rheumatoid arthritis, the likelihood of TNFi discontinuation is lower among patients who receive co-treatment with methotrexate, perhaps by reducing the development of antidrug antibodies (31). In AS, it is less clear whether the duration of TNFi use, and by inference their effectiveness, is similarly prolonged (32). Data from observational studies are conflicting, although some studies, primarily of infliximab, showed longer TNFi treatment when methotrexate was co-administered. Clinical responses were not greater among patients who received co-treatment with methotrexate. In the absence of convincing evidence of benefit, and

due to greater burden for patients, the panel recommended against routine co-administration of methotrexate with TNFi, although its use could be considered in patients treated with infliximab.

Recommendations for adults with active nonradiographic axial SpA

Parallel questions on pharmacologic treatment were investigated for patients with nonradiographic axial SpA. There were no relevant published data for 19 questions. There was high-quality evidence only for the use of TNFi in nonradiographic axial SpA, which was examined in several clinical trials. Low-quality or very low-quality evidence from single studies suggested no differences in outcomes among different TNFi in nonradiographic axial SpA, high likelihood of relapse following discontinuation of TNFi, and no association between co-treatment with nonbiologics and TNFi persistence. Therefore, the recommendations for nonradiographic axial SpA were largely extrapolated from evidence in AS. The recommendations were identical in both patient groups with 1 notable exception: treatment with secukinumab or ixekizumab was strongly recommended over no treatment with secukinumab or ixekizumab in patients with AS, while use of these medications was conditionally recommended in patients with nonradiographic axial SpA, because trials in nonradiographic axial SpA have not been reported. Evidence on tofacitinib in nonradiographic axial SpA has not been reported.

We strongly recommend treatment with NSAIDs over no treatment with NSAIDs.

(Level of evidence: Very low)

We conditionally recommend continuous treatment with NSAIDs over on-demand treatment with NSAIDs. *(Level of evidence: Very low)*

We do not recommend any particular NSAID as the preferred choice.

(Level of evidence: Very low)

In adults with active nonradiographic axial SpA despite treatment with NSAIDs, we conditionally recommend treatment with sulfasalazine, methotrexate, or tofacitinib over no treatment with these medications. *(Level of evidence: Very low)*

In adults with active nonradiographic axial SpA despite treatment with NSAIDs, we strongly recommend treatment with TNFi over no treatment with TNFi.

(Level of evidence: High)

We do not recommend any particular TNFi as the preferred choice.

(Level of evidence: Very low)

In adults with active nonradiographic axial SpA despite treatment with NSAIDs, we conditionally recommend treatment with TNFi over treatment with tofacitinib.

(Level of evidence: Very low)

In adults with active nonradiographic axial SpA despite treatment with NSAIDs, we conditionally recommend treatment with secukinumab or ixekizumab over no treatment with secukinumab or ixekizumab. *(Level of evidence: Very low)*

In adults with active nonradiographic axial SpA despite treatment with NSAIDs, we conditionally recommend treatment with TNFi over treatment with secukinumab or ixekizumab.

(Level of evidence: Very low)

In adults with active nonradiographic axial SpA despite treatment with NSAIDs, we conditionally recommend treatment with secukinumab or ixekizumab over treatment with tofacitinib.

(Level of evidence: Very low)

In adults with active nonradiographic axial SpA despite treatment with NSAIDs and who have contraindications to TNFi, we conditionally recommend treatment with secukinumab or ixekizumab over treatment with sulfasalazine, methotrexate, or tofacitinib.
(Level of evidence: Very low)

In adults with active nonradiographic axial SpA and primary nonresponse to the first TNFi used, we conditionally recommend switching to secukinumab or ixekizumab over switching to a different TNFi. (Level of evidence: Very low)

In adults with active nonradiographic axial SpA and secondary nonresponse to the first TNFi used, we conditionally recommend switching to a different TNFi over switching to a non-TNFi biologic. (Level of evidence: Very low)

In adults with active nonradiographic axial SpA despite treatment with the first TNFi used, we strongly recommend against switching to the biosimilar of the first TNFi.
(Level of evidence: Very low)

In adults with active nonradiographic axial SpA despite treatment with the first TNFi used, we conditionally recommend against the addition of sulfasalazine or methotrexate in favor of treatment with a different biologic. (Level of evidence: Very low)

We strongly recommend against treatment with systemic glucocorticoids.
(Level of evidence: Very low)

In adults with isolated active sacroiliitis despite treatment with NSAIDs, we conditionally recommend treatment with local glucocorticoids over no treatment with local glucocorticoids.
(Level of evidence: Very low)

12. Wanders A, van der Heijde D, Landewé R, Béhier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756-1765.

13. Sieper J, Listing J, Poddubnyy D, Song IH, Hermann KG, Callhoff J, et al. Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS). *Ann Rheum Dis* 2016;75:1438-1443.

14. Khanna Sharma S, Kadiyala V, Naidu G, Dhir V. A randomized controlled trial to study the efficacy of sulfasalazine for axial disease in ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis* 2018;21:308-314.

15. Song IH, Hermann KG, Haibel H, Althoff CE, Listing J, Burmester GR, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:590-596.

16. Altan L, Bingöl U, Karakoc Y, Aydinler S, Yurtkuran M, Yurtkuran M. Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2001;30:255-259.

17. Roychowdhury B, Bintley-Bagot S, Bulgen DY, Thompson RN, Tunn EJ, Moots RJ. Is methotrexate effective in ankylosing spondylitis? *Rheumatology* 2002;41:1330-1332.

18. Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Vazquez-Del-Mercado M, Muñoz-Valle JF, Gamez-Nava JI. Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31:1568-1574.

19. Haibel H, Brandt HC, Song IH, Brandt A, Listing J, Rudwaleit M, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:419-421.

20. Van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, Drescher E, Fleishaker D, Hendriks T, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1340-1347.

22. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, 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;72:1605-1612.

23. Giardina AR, Ferrante A, Ciccio F, Impastato R, Miceli MC, Principato A, et al. A 2-year comparative open label randomized study of efficacy and safety of etanercept and infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2010;30:1437-1440.

26. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W, Higgins PD, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut* 2012;61:1693-1700.

27. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2017;376:1723-1736.

28. 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 Res Ther* 2010;12:R117.
29. Paccou J, Solau-Gervais E, Houvenagel E, Salleron J, Luraschi H, Philippe P, et al. Efficacy in current practice of switching between anti-tumor necrosis factor- α agents in spondyloarthropathies. *Rheumatology* 2011;50:714–720.
30. Ciurea A, Exer P, Weber U, Tamborini G, Steininger B, Kissling RO, et al. Does the reason for discontinuation of a first TNF inhibitor influence the effectiveness of a second TNF inhibitor in axial spondyloarthritis? Results from the Swiss Clinical Quality Management Cohort. *Arthritis Res Ther* 2016;18:71.
31. Souto A, Maneiro JR, Gomez-Reino JJ. Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of drug registries and health care databases. *Rheumatology* 2015;55:523-534.
32. Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, Rodevand E, Kaufmann C, Mowinckel P, et al. The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor α drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Care Res* 2008;59:234-240.

Spanish Society of Rheumatology (SER), 2018 [10].

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

Zielsetzung

In order to reduce variability in clinical practice and to improve patient care and quality of life for those with axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis, the Spanish Society of Rheumatology (SER) has fostered the development of clinical practice guideline (CPG) under the aegis of a multidisciplinary team of professionals involved in the care of such patients.

SER, as sponsor of this guideline, hopes to promote effective, safe, and coordinated decision making on therapeutic interventions for patients suffering from axSpA and PsA.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Konsensusfindung erwähnt, aber nicht detailliert beschrieben,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- einzelne Aspekte zum Aktualisierungsverfahren fehlen.

Recherche/Suchzeitraum:

- A literature search was carried out using the 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).
- Literature and database searches were limited to those studies published after the creation of ESPOGUIA 2009, i.e., from the beginning of 2008. These searches were completed at the end of 2014.
- [...] 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.

LoE

The level of scientific evidence was evaluated using a modified version of the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) system.

GoR

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

Tabelle 3: Grades of Recommendation

A	consistent level 1 studies
B	consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies
C	level 4 studies or extrapolations from level 2 or 3 studies
D	level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

Sonstige methodische Hinweise

Sulfasalazin und Tocilikumab sind keine für die Indikation axiale Spondyloarthritis zugelassenen Wirkstoffe.

Empfehlungen

In patients with axial spondyloarthritis, does early pharmacological intervention improve functional capacity, structural damage and quality of life?

As soon as axial spondyloarthritis has been diagnosed we recommend commencement of pharmacological treatment. (Grade D recommendation)

There is insufficient evidence on the effectiveness of early pharmacological treatment for patients with axial spondyloarthritis (56-61). (*Evidence level 2b, 4*)

In secondary analyses evaluating the effectiveness of early pharmacological treatment in patients with axial spondyloarthritis, those with shorter disease durations responded better to treatment with anti-TNF (57, 62, 63). (*Evidence level 2b, 4*)

In patients with non-radiographic axial spondyloarthritis, what is the effectiveness of different biological therapies compared with placebo or traditional DMARDs? What is the relative effectiveness of the different biological therapies?

Therapy with anti-TNF is recommended as the pharmacological treatment of choice for patients with active* non-radiographic axial spondyloarthritis who are refractory to NSAID. (Grade A recommendation).

*defined by objective inflammation characteristics (increase in CRP and/or MRI)

Biological therapies with anti-TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliximab, and golimumab) have proven effective in treating non-radiographic axial spondyloarthritis (57, 62, 70, 75-78). (*Evidence level 1b*)

Biological agents such as adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, infliximab, and golimumab, versus placebo, contribute to (57, 62, 70, 75-78):

- Minimizing inflammatory activity.
- Improving functional capacity. (*Evidence level 1b*)

The latest SER Consensus also recommends biological therapy commencement in patients with Nr-axSpA when accompanied by high CRP and/or signs of inflammation in MRI (98). [4]

The use of tocilizumab is not recommended in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis who are refractory to NSAID and/or treatment with anti-TNF. (Grade C recommendation)

In non-radiographic axial spondyloarthritis, the biological agent tocilizumab does not improve clinical or functional parameters that have not previously responded to treatment with anti-TNF (79). (Evidence level 4)

In patients with axial spondyloarthritis, what are the prognostic factors regarding response to biological treatment?

Assessment of the predictive factors of response should be considered when indicating biological therapy; however, it is in no way compulsory for treatment application. (Grade D recommendation)

Response predictive factors identified include: age, gender, smoking, weight, disease activity (including MRI), functional capacity, disease evolution time and HLA B27 (57, 70, 99-104). (Evidence level 2b, 3, 4)

In patients with axial spondyloarthritis, does pharmacological intervention with biological therapy control structural damage progression and axial radiographic lesion?

Predictive factors of structural damage progression should be assessed in the biological therapy indication. (Grade D recommendation)

Biological therapy is efficient in reducing vertebral and sacroiliac bone inflammation. Recent data suggest BT is also efficient in reducing radiographic progression in SpA (76, 89, 90, 106-108). (Evidence level 1b)

Among the predictive factors of structural damage are: basal radiographic damage, MRI affectation, gender, smoking and disease activity (109-111). (Evidence level 2b)

In patients with with axSpA who failed to respond to anti-TNF, would the intervention with another anti-TNF or biological therapy be efficient?

After failure to a first anti-TNF, the patient should be treated with another anti-TNF or anti-IL17A. (Grade D recommendation)

Treatment with a second anti-TNF in patients with AS who have failed to a previous anti-TNF is effective in a high percentage of patients (up to 30-50%). However, the clinical response observed is less than that experienced by patients receiving a first anti-TNF (120-125). (Evidence level 4)

Evidence evaluating the efficacy of the change to a third anti-TNF in patients with SpA is very limited (120-122). (Evidence level 4)

Treatment with Secukinumab in patients with SpA who failed an anti-TNF is efficient in a high percentage of patients (up to 30-50%). The response is lower than observed in patients anti-TNF-naïve (126). (Evidence level 4)

In patients with axial spondyloarthritis, is it possible to stop treatment with anti-TNF?

In those patients with axial spondyloarthritis who reach the clinical objective, halting anti-TNF therapy is not recommended. (Grade C recommendation)

Discontinuation of anti-TNF therapy in patients with axial spondyloarthritis leads to a breakout within a few months in most cases (129-133). (*Evidence level 4*)

In patients with axial spondyloarthritis, is it possible to reduce the dosage of anti-TNF?

The possibility of reducing the anti-TNF drug dose in patients with axSpA, who have achieved remission or maintain low disease activity, should be considered. (Grade D recommendation)

In the event of disease activity increase in patients whose anti-TNF dose was reduced, an increase should be considered returning to previous or standard dosage. (Grade D recommendation).

Dose reductions during anti TNF therapy can effectively maintain remission or low disease activity in a great number of patients (>50%) with ankylosing spondylitis (134-141). (*Evidence level 2b, 4*)

There is not enough data to clearly identify which factors predict a good outcome after reducing the dosage of anti TNF in patients suffering axial spondyloarthritis (134-141). (*Evidence level 2b, 4*)

In patients with ankylosing spondylitis, does the use of biological agents, compared with sulfasalazine, reduce the number of uveitis recurrences and does it improve visual prognosis?

The guideline development group believes that in patients with ankylosing spondylitis, the use of anti-TNF, especially monoclonal antibodies, is effective in reducing the number of uveitis recurrences and improving visual prognosis. However, its superiority (or inferiority) in comparison with sulfasalazine cannot be established based on current scientific evidence. (Grade D recommendation)

Studies evaluating the effectiveness of biologics, compared with sulfasalazine, in reducing the number of uveitis recurrences and improving visual prognosis in patients with ankylosing spondylitis are scarce. Etanercept has not shown any superiority over the short term. For other anti-TNF drugs, there is no comparative evidence (148). (*Evidence level 1b-*)

56. Cinar M, Dinc A, Simsek I, Erdem H, Koc B, Pay S, et al. Evaluation of the short-term efficacy of NSAIDs on patients with active ankylosing spondylitis in daily practice: a 3-month, longitudinal, observational study. *Rheumatol Int* 2010;30(3):331-340.
57. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum* 2008;58(7):1981-1991.
58. Lord PAC, Farragher TM, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Hyrich KL. Predictors of response to anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology* 2010;49(3):563-570.
59. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor α blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63(6):665-670.
60. Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES, Listing J, Braun J, Sieper J. MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(9):1276-1281.
61. Weiss A, Song IH, Haibel H, Listing J, Sieper J. Good correlation between changes in objective and subjective signs of inflammation in patients with short- but not long duration of axial spondyloarthritis treated with tumor necrosis factor-blockers. *Arthritis Res Ther* 2014;16(1):R35.
62. Barkham N, Keen HI, Coates LC, O'Connor P, Hensor E, Fraser AD, et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 2009;60(4):946-954.
63. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):101-107.
70. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis* 2013;72(6):815-822.

75. Callhoff J, Sieper J, Weiss A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):1241-1248.
76. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatol* 2014;66(8):2091-2102.
77. Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):39-47.
78. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Maksymowych WP, Scott BB, Boice JA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, 16-week study of subcutaneous golimumab in patients with active non-radiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(10):2702-2712.
79. Lekpa FK, Poulain C, Wendling D, Soubrier M, De Bandt M, Berthelot JM, et al. Is IL-6 an appropriate target to treat spondyloarthritis patients refractory to anti-TNF therapy? A multicentre retrospective observational study. *Arthritis Res Ther* 2012;14(2):R53.
89. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, Sieper J, Braun J. Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2014;73(4):710-715.
90. Haroon N, Inman RD, Leach TJ, Weisman MH, Lee M, Rahbar MH, et al. The impact of tumor necrosis factor α inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2013;65(10):2645-2654.
98. Gratacos J, Diaz Del Campo Fontecha P, Fernandez-Carballido C, Juanola Roura X, Linares Ferrando LF, de Miguel Mendieta E, et al. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on the use of biological therapies in axial spondyloarthritis. *Reumatol Clin* 2018;14(6):320-333.
99. Arends S, Brouwer E, van der Veer E, Groen H, Leijnsma MK, Houtman PM, et al. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor- α blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther* 2011;13(3):R94.
100. Fagerli KM, Lie E, Heiberg MS, Van Der Heijde DMFM, Kalstad S, Mikkelsen K, et al. Predictors of ASDAS major improvement in patients with ankylosing spondylitis receiving their first TNF inhibitor. Results from a longitudinal observational study. *Arthritis Rheum* 2011;63(10).
101. Glinborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Dreyer L, Kristensen HL, Hetland ML. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69(11):2002-2008.
102. Maneiro JR, Souto A, Salgado E, Mera A, Gomez-Reino JJ. Predictors of response to TNF antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: systematic review and meta-analysis. *RMD open* 2015;1(1):e000017.
103. Gremese E, Bernardi S, Bonazza S, Nowik M, Peluso G, Massara A, et al. Body weight, gender and response to TNF- α blockers in axial spondyloarthritis. *Rheumatology* 2014;53(5):875-881.
104. Glinborg B, Hojgaard P, Lund Hetland M, Steen Krogh N, Kollerup G, Jensen J, et al. Impact of tobacco smoking on response to tumour necrosis factor- α inhibitor treatment in patients with ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Rheumatology* 2016;55(4):659-668.
106. Baraliakos X, Borah B, Braun J, Baeten D, Laurent D, Sieper J, et al. Long-term effects of secukinumab on MRI findings in relation to clinical efficacy in subjects with active ankylosing spondylitis: an observational study. *Ann Rheum Dis* 2016;75(2):408-412.
107. Maksymowych WP, Salonen D, Inman RD, Rahman P, Lambert RG. Low-dose infliximab (3 mg/kg) significantly reduces spinal inflammation on magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis: a randomized placebo-controlled study. *J Rheumatol* 2010;37(8):1728-1734.
108. Song IH, Hermann K, Haibel H, Althoff CE, Listing J, Burmester G, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70(4):590-596.
109. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, Sieper J, Braun J. Radiographic progression in ankylosing spondylitis results after up to 8 years of infliximab treatment. *Arthritis Rheum* 2011;63(10).
110. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, Ostergaard M, Lambert RG. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum* 2009;60(1):93-102.
111. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64(5):1388-1398.
120. Dadoun S, Geri G, Paternotte S, Dougados M, Gossec L. Switching between tumour necrosis factor blockers in spondyloarthritis: a retrospective monocentre study of 222 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(6):1010-1013.
121. Glinborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Tarp U, Manilo N, Loft AG, et al. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor α inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2013;72(7):1149-1155.
122. Gulyas K, Bodnar N, Nagy Z, Szamosi S, Horvath A, Vancsa A, et al. Real-life experience with switching TNF- α inhibitors in ankylosing spondylitis. *Eur J Health Economics* 2014;15 Suppl 1:S93-100.
123. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Rodevand E, Koldingsnes W, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis* 2011;70(1):157-163.
124. Pavelka K, Fojtiková M, Hejduk K. Efficacy of the first and subsequent courses of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis - Results from the Czech National Register ATTRA. *Reumatologia* 2012;50(4):294-306.

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 Res Ther* 2010;12(3):R117.
126. Braun J, Baraliakos X, Kiltz U. Secukinumab (AIN457) in the treatment of ankylosing spondylitis. *Expert Opin Biol Ther* 2016;16(5):711-722.
129. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther* 2005;7(3):R439-444.
130. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Grassnickel L, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003;48(6):1667-1675.
131. Deng X, Zhang J, Zhang J, Huang F. Thalidomide reduces recurrence of ankylosing spondylitis in patients following discontinuation of etanercept. *Rheumatol Int* 2013;33(6):1409-1413.
132. Haibel H, Heldmann F, Braun J, Listing J, Kupper H, Sieper J. Long-term efficacy of adalimumab after drug withdrawal and retreatment in patients with active non-radiographically evident axial spondyloarthritis who experience a flare. *Arthritis Rheum* 2013;65(8):2211-2213.
133. Song IH, Althoff CE, Haibel H, Hermann KG, Poddubnyy D, Listing J, et al. Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis* 2012;71(7):1212-1215.
134. Borrás-Blasco J, Gracia-Perez A, Rosique-Robles JD, Castera ME, Abad FJ. Clinical and economic impact of the use of etanercept 25 mg once weekly in rheumatoid arthritis, psoriatic arthropathy and ankylosing spondylitis patients. *Expert Opin Biol Ther* 2014;14(2):145-150.
135. Cantini F, Niccoli L, Cassara E, Kaloudi O, Nannini C. Duration of remission after halving of the etanercept dose in patients with ankylosing spondylitis: A randomized, prospective, long-term, follow-up study. *Biologics* 2013;7:1-6.
136. De Stefano R, Frati E, De Quattro D, Menza L, Manganelli S. Low doses of etanercept can be effective to maintain remission in ankylosing spondylitis patients. *Clin Rheumatol* 2014;33(5):707-711.
137. Lee J, Noh JW, Hwang JW, Oh JM, Kim H, Ahn JK, et al. Extended dosing of etanercept 25 mg can be effective in patients with ankylosing spondylitis: a retrospective analysis. *Clin Rheumatol* 2010;29(10):1149-54.
138. Mörrck B, Pullerits R, Geijer M, Bremell T, Forsblad-D'Elia H. Infliximab dose reduction sustains the clinical treatment effect in active HLAB27 positive ankylosing spondylitis: A two-year pilot study. *Mediators Inflamm* 2013; doi: 10.1155/2013/289845.
139. Navarro-Compán V, Moreira V, Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, Vargas-Lebrón C, Navarro-Sarabia F. Low doses of etanercept can be effective in ankylosing spondylitis patients who achieve remission of the disease. *Clin Rheumatol* 2011;30(7):993-996.
140. Paccou J, Baclé-Boutry MA, Solau-Gervais E, Bele-Philippe P, Flipo RM. Dosage adjustment of anti-tumor necrosis factor-alpha inhibitor in ankylosing spondylitis is effective in maintaining remission in clinical practice. *Journal Rheumatol* 2012;39(7):1418-1423.
141. Závada J, Uher M, Sisol K, Forejtová Š, Jarošova K, Mann H, et al. A tailored approach to reduce dose of anti-TNF drugs may be equally effective, but substantially less costly than standard dosing in patients with ankylosing spondylitis over 1 year: A propensity score-matched cohort study. *Ann Rheum Dis* 2016;75(1):96-102.
148. Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, Burgos-Vargas R, Vlahos B, Koenig AS, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 2011;63(6):1543-1551.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2017 [6].

Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management

Zielsetzung

This guideline covers diagnosing and managing spondyloarthritis that is suspected or confirmed in adults who are 16 years or older. It aims to raise awareness of the features of spondyloarthritis and provide clear advice on what action to take when people with signs and symptoms first present in healthcare settings. It also provides advice on the range of treatments available.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,

- Konsensusfindung erwähnt, aber nicht detailliert beschrieben,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- The searches were conducted between September 2014 and October 2015.
- The re-run searches took place in March and June 2016 using population only terms.
- Sources searched for the guideline:
 - AMED (HDAS)
 - CINAHL (HDAS)
 - Cochrane Database of Systematic Reviews – CDSR (Wiley)
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL (Wiley)
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects – DARE (Wiley)
 - Health Technology Assessment Database – HTA (Wiley)
 - EMBASE (Ovid), MEDLINE (Ovid)
 - MEDLINE In-Process (Ovid)

LoE

- GRADE was used to assess the quality of evidence for the selected outcomes as specified in the "The guidelines manual (2012)".
- Where RCTs are possible, these are initially rated as high quality and the quality of evidence for each outcome was downgraded or not from this initial point.
- If non-RCT evidence was included for intervention-type systematic reviews then these are initially rated as low quality and the quality of the evidence for each outcome was further downgraded or not from this point.

GoR

Interventions that must (or must not) be used

"Must" or "must not" only if there is legal duty to apply the recommendation, occasionally [...] if the consequences of not following the recommendation could be extremely serious or potentially life threatening.

Interventions that should (or should not) be used

"Offer" (and similar words such as "refer" or "advise") when [...] confident, that for the majority of patients, an intervention will do more good than harm, and be cost effective. [...] similar forms of words (for example "Do not offer...") when [...] confident that an intervention will not be of benefit for most patients.

Interventions that could be used

"Consider" when [...] confident that an intervention will do more good than harm for most patients, and be cost effective, but other options may be similarly cost effective. The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient's values and preferences than for a strong recommendation, and so the healthcare professional should spend more time considering and discussing the options with the patient.

Empfehlungen

Pharmacological interventions for axial symptoms of spondyloarthritis

13. First-line pharmacological management of axial spondyloarthritis

13.1 Offer NSAIDs at the lowest effective dose to people with pain associated with axial spondyloarthritis, and think about appropriate clinical assessment, ongoing monitoring of risk factors, and the use of gastroprotective treatment.

The quality of the evidence was agreed to be moderate. The majority of studies were conducted before 2000 and the quality of reporting of either the methods or the outcomes was poor. However there was no clear evidence of bias in the included studies. The evidence was considered to be directly relevant as the population and the intervention in the included studies met the criteria stated in the review protocol. There was no significant inconsistency between the findings of the network meta-analysis when compared with the results from the pairwise analyses. The quality of the evidence was primarily downgraded as the rescaling of the pain outcome to a 0-100 scale for a number of studies relied on a number of assumptions regarding the original scales (symmetric, unimodal, same distributional shape). Additionally the GDG noted that the wide credible intervals and lack of significant differences between NSAIDs could be attributed to the imputed standard deviations in 9 out of 23 included papers.

Switching or augmenting pharmacological interventions for spondyloarthritis

15. Second-line pharmacological management of axial spondyloarthritis

15.1 If an NSAID taken at the maximum tolerated dose for 2-4 weeks does not provide adequate pain relief, consider switching to another NSAID.

The GDG agreed that the available evidence was limited and of low quality. The GDG noted that all of the identified evidence came from studies of people with psoriatic arthritis. For the purposes of this question, the GDG felt it was appropriate to extrapolate the findings [...].

Biological DMARDs for spondyloarthritis

Recommendations from NICE technology appraisals

17.1. Biological DMARDs – adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis.

17.1.1. Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab and infliximab are recommended, within their marketing authorisations, as options for treating severe active ankylosing spondylitis in adults whose disease has responded inadequately to, or who cannot tolerate, NSAIDs. Infliximab is recommended only if treatment is started with the least expensive infliximab product. People currently receiving infliximab should be able to continue treatment with the same infliximab product until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.

17.1.2. Adalimumab, certolizumab pegol and etanercept are recommended, within their marketing authorisations, as options for treating severe non-radiographic axial spondyloarthritis in adults whose disease has responded inadequately to, or who cannot tolerate, NSAIDs.

17.1.3. The choice of treatment should be made after discussion between the clinician and the patient about the advantages and disadvantages of the treatments available. This may include considering associated conditions such as extra-articular manifestations. If more than 1

treatment is suitable, the least expensive (taking into account administration costs and patient access schemes) should be chosen.

17.1.4. The response to adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab or infliximab treatment should be assessed 12 weeks after the start of treatment. Treatment should only be continued if there is clear evidence of response, defined as a reduction in the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) score to 50% of the pre-treatment value or by 2 or more units and a reduction in the spinal pain visual analogue scale (VAS) by 2 cm or more.

17.1.5. Treatment with another tumour necrosis factor (TNF)-alpha inhibitor is recommended for people who cannot tolerate, or whose disease has not responded to, treatment with the first TNF-alpha inhibitor, or whose disease has stopped responding after an initial response.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2016 [7]

17.2. Biological DMARDs-secukinumab for the treatment of ankylosing spondylitis

17.2.1. Secukinumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating active ankylosing spondylitis in adults whose disease has responded inadequately to conventional therapy (NSAIDs or TNF-alpha inhibitors). The drug is recommended only if the company provides it with the discount agreed in the patient access scheme.

17.2.2. Assess the response to secukinumab after 16 weeks of treatment and only continue if there is clear evidence of response, defined as a reduction in the BASDAI score to 50% of the pre-treatment value or by 2 or more units and a reduction in the spinal pain VAS by 2 cm or more.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2016 [5]

Van der Heijde D et al., 2017 [13].

Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)

European League Against Rheumatism (EULAR)

2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis

siehe auch: Van der Heijde D et al., 2015 [12],
Regel A et al., 2017 [8],
Sepriano A et al., 2017 [9].

Zielsetzung

One aim of this update was to aggregate the existing ASAS-EULAR management recommendations of AS and the ASAS recommendations for the management of axSpA with TNFi into one set of recommendations. The objective of this aggregated set of recommendations is to give guidance on the non-pharmacological and pharmacological management of patients with axSpA.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,

- Konsensfindung beschrieben, aber kein formaler Konsensusprozess,
- Empfehlungen mit Graduierung identifizierbar, Verknüpfung mit der Evidenz nur indirekt über den Hintergrundtext zu den Empfehlungen möglich,
- regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

Two fellows under the guidance of the methodologist performed two SLRs: one on non-pharmacological and non-biological pharmacological treatment (AR) and one on biological and targeted synthetic DMARDs (AS). These SLRs focused on the studies published after the locking date of the SLRs for the previous update, that is, 2009 (Regel A et al., 2017 [8], Sepriano A et al., 2017 [9]).

Regel A et al., 2017 [8]

The systematic literature search was performed by using references from MEDLINE, EMBASE and Cochrane CENTRAL databases and as an update of the previous SLR conducted in 2009. The articles included in the present SLR had to be published between 1 January 2009 and 26 February 2016.

Sepriano A et al., 2017 [9]

The following bibliographical databases were searched: MEDLINE, EMBASE and The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), from January 2009 until 26 February 2016, without language restrictions.

LoE

Tabelle 4: Categories of Evidence

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

Tabelle 5: 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

Sulfasalazin ist kein für die Indikation axiale Spondyloarthritis zugelassener Wirkstoff.

Empfehlungen

Behandlungsalgorithmus (siehe Anhang Abbildung 9)

Recommendation 1: The treatment of patients with axSpA should be individualised according to the current signs and symptoms of the disease (axial, peripheral, extra-articular manifestations) and the patient characteristics including comorbidities and psychosocial factors. (Evidence level: 5; Strength of Recommendation: D; Level of agreement: 9.7)

Recommendation 5: Patients suffering from pain and stiffness should be use an NSAID as first-line drug treatment up to the maximum dose, taking risks and benefits into account. For patients who respond well to NSAIDs continuous use is preferred if symptomatic otherwise. (Evidence level: 1a; Strength of Recommendation: A; Level of agreement: 9.4)

All task force members were still convinced of the virtues of NSAIDs administered in a full anti-inflammatory dosage. This can be based on the ASAS20 response of >70%, an ASAS40 response in >50% of the patients starting with an NSAID in early disease or 35% of patients in ASAS partial remission (68). Important consideration however needs to be given to the potential side effects of NSAIDs, especially when administered chronically. NSAIDs should therefore only be prescribed if patients are symptomatic. If so, treatment should be advised to the maximum tolerated dose, continuously weighing the risks against the benefits. Moreover, while there is much discussion on the long-term safety of NSAIDs especially in relatively young patients, data from two studies have suggested that lack of exposure to NSAIDs is associated with an increase in mortality (69, 70).

Recommendation 6: Analgesics, such as paracetamol and opioid-(like) drugs, might be considered for residual pain after previously recommended treatments have failed, are contraindicated and/or poorly tolerated. (Evidence level: 5; Strength of Recommendation: D; Level of agreement: 8.8)

It is formulated as a rather weak recommendation since formal evidence that analgesics are efficacious in axSpA is lacking (not tested). Nevertheless, common sense justifies a statement that analgesics may relieve painful conditions, but only if positively recommended treatments for axSpA, including bDMARDs when indicated, have failed.

Recommendation 7: Glucocorticoid injections directed to the local site of musculoskeletal inflammation may be considered. Patients with axial disease should not receive long-term treatment with systemic glucocorticoids.

(Evidence level: 2, 5[‡], 1a[‡]; Strength of Recommendation: B*, D[‡]; Level of agreement: 8.8)*

New data now have suggested that short-term high dose of glucocorticoids (50 mg/day) may have a very modest effect on signs and symptoms in patients with axial disease (79). However, the task force still had the conviction that patients with axial disease should not be treated long-term with systemic glucocorticoids irrespective of the dose.

Recommendation 8: Patients with purely axial disease should normally not be treated with csDMARDs; sulfasalazine may be considered in patients with peripheral arthritis.

(Evidence level: 1a[‡]; Strength of Recommendation: A; Level of agreement: 9.2)

In principle, the task force was of the opinion that patients with purely axial disease should not be treated with csDMARDs. While there is evidence that sulfasalazine, MTX and leflunomide are not efficacious for axial symptoms, there may be exceptional situations in which there is no other pharmacological treatment option left for a particular patient for reasons of toxicity, contraindications or costs (80-82).

Recommendation 9: bDMARDs should be considered in patients with persistently high disease activity despite conventional treatments; current practice is to start with TNFi therapy.

(Evidence level: 1a[‡]; Strength of Recommendation: A; Level of agreement: 9.2)

bDMARDs (in general and not limited anymore to TNFi therapy) should be considered in patients with persistently high disease activity despite conventional treatments. These conventional treatments obviously include non-pharmacological management as well as NSAIDs. And in patients with (mainly) peripheral symptoms, 'conventional management' may also include a local glucocorticoid injection (if considered appropriate) and normally a treatment with sulfasalazine (in case of peripheral arthritis). This recommendation emphasises that a treatment 'should be considered' and the outcome of this process of consideration is dependent on an evaluation of the risks and benefits to be expected.

TNFi therapy is approved in many countries for patients with radiographic axSpA (AS) without further limitations, and in patients with non-radiographic axSpA only if there is an elevated CRP and/or inflammation on MRI. This means that if a patient with axSpA has radiographic sacroiliitis or when this patient has either an elevated CRP or inflammation on MRI, the patient formally complies with the requirements for bDMARD therapy mentioned in the label of the respective drugs. While not brought up as a limitative factor, the task force was of the opinion that many studies have now suggested that also patients with radiographic axSpA who have an increased CRP have the highest likelihood of treatment success (83, 84).

Currently, only secukinumab is approved, but several other agents are far in their development. To date, only trial data on IL-17i in radiographic axSpA are available and data in patients with non-radiographic axSpA are still lacking. So it is obvious that the body of experience with TNFi in axSpA on efficacy, safety and variety of indications greatly outweighs that with IL-17 pathway inhibition, both in terms of volume and time of follow-up. This is why the task force has decided to recommend TNFi as the first bDMARD, use the wording 'current practice' to justify that choice and implicitly give endorsement to this practice. [...] The choice is very much dependent on local situations, and general recommendations cannot be made, but given the similar expected safety and efficacy with regard to alleviating musculoskeletal symptoms, cost is potentially an important consideration in making a choice between a bDMARD and a bsDMARD.

Recommendation 10: If TNFi therapy fails, switching to another TNFi or an anti-IL-17 therapy should be considered.

(Evidence level: 2, 1b**; Strength of Recommendation: B*, A**; Level of agreement: 9.6)*

Data suggest that a second TNFi (after failure of the first TNFi) can still be efficacious, although the level of efficacy may be lower than with the first TNFi (102). IL-17i therapy has proven efficacy in patients who had failed a TNFi but this was also less than in TNFi-naïve patients (26, 27). In patients with a primary nonresponse to the first TNFi, it may be more rational to switch to another class of drugs, that is, an IL-17i. [...] Toxicity to a TNFi may also be a reason to switch directly to an IL-17i. Data proving whether a TNFi is efficacious in patients who have failed IL-17i therapy are still lacking. Therefore, evidence-based guidance cannot be provided, but the task force felt it is reasonable to assume that a TNFi in this situation makes sense.

Recommendation 11: If a patient is in sustained remission, tapering of a bDMARD can be considered.

(Evidence level: 2; Strength of Recommendation: B; Level of agreement: 9.1)

Since the SLRs in 2009 new data have become available that suggest the possibility of successful tapering of bDMARDs and acceptable efficacy after restart (103, 104). However, complete discontinuation of bDMARDs seems to lead to a high percentage of patients that experience flares (105, 106). Given the high costs of long-term bDMARD use, it is considered appropriate to slowly taper bDMARDs in patients who are in sustained remission.

26. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an interleukin-17a inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* 2015;373:2534–2548.

27. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, Aelion JA, Blanco R, Jui-Cheng T, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naïve and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis* 2017;76(3):571-592.

68. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):101-107.

69. Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1921-1925.

70. Haroon NN, Paterson JM, Li P, Inman RD, Haroon N. Patients with ankylosing spondylitis have increased cardiovascular and cerebrovascular mortality: a population-based study. *Ann Intern Med* 2015;163(6):409-416.

79. Haibel H, Fendler C, Listing J, Callhoff J, Braun J, Sieper J. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):243-246.

80. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD004800.

81. Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD004524.

82. Haibel H, Brandt HC, Song IH, Brandt A, Listing J, Rudwaleit M, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:419-421.

83. Arends S, Brouwer E, van der Veer E, Groen H, Leijnsma MK, Houtman PM, et al. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R94.

84. Glinborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Dreyer L, Kristensen HL, Hetland ML. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69(11):2002-2008.

102. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Rødevand E, Koldingsnes W, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis* 2011;70(1):157-163.

103. Yates M, Hamilton LE, Elender F, Dean L, Doll H, MacGregor AJ, et al. Is Etanercept 25 mg once weekly as effective as 50 mg at maintaining response in patients with ankylosing spondylitis? A randomized control trial. *J Rheumatol* 2015;42(7):1177-1785.

104. Cantini F, Niccoli L, Cassarà E, Kaloudi O, Nannini C. Duration of remission after halving of the etanercept dose in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, prospective, long-term, follow-up study. *Biologics* 2013;7:1–6.

105. Song IH, Althoff CE, Haibel H, Hermann KG, Poddubnyy D, Listing L, et al. Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis* 2012;71(7):1212-1215.

106. Haibel H, Heldmann F, Braun J, Listing L, Kupper H, Sieper J. Long-term efficacy of adalimumab after drug withdrawal and retreatment in patients with active non-radiographically evident axial spondyloarthritis who experience a flare. *Arthritis Rheum* 2013;65(8):2211-2213.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 4 of 12, April 2020)
am 06.04.2020

#	Suchfrage
1	[mh Spondylarthritis]
2	(((((spondylarthritis*) OR spondyloarthritis*) OR spondylit*) OR ankylosing) OR bechtere*) OR ankylopoietic):ti,ab,kw
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Apr 2015 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 06.04.2020

#	Suchfrage
1	Spondylarthritis[mh]
2	spondylarthritis*[tiab] OR spondyloarthritis*[tiab] OR spondylit*[tiab] OR ankylosing[tiab] OR bechtere*[tiab] OR ankylopoietica[tiab]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw] OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND (evidence[tiab] AND based[tiab]))))))
5	(#4) AND ("2015/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 06.04.2020

#	Suchfrage
1	Spondylarthritis[mh]
2	spondylarthrit*[tiab] OR spondyloarthrit*[tiab] OR spondylit*[tiab] OR ankylosing[tiab] OR bechtere*[tiab] OR ankylopoietica[tiab]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
5	(#4) AND ("2015/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Chen C, Zhang X, Xiao L, Zhang X, Ma X.** Comparative effectiveness of biologic therapy regimens for ankylosing spondylitis: a systematic review and a network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(11):e3060.
2. **Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh).** Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 060-003. Version 2019. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019. [Zugriff: 07.04.2020].
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: 07.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-208/2016-06-02_Geltende-Fassung_Secukinumab_nAWG_D-202.pdf.
4. **Gratacos J, Diaz Del Campo Fontecha P, Fernandez-Carballido C, Juanola Roura X, Linares Ferrando LF, de Miguel Mendieta E, et al.** Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on the use of biological therapies in axial spondyloarthritis. *Reumatol Clin* 2018;14(6):320-333.
5. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Secukinumab for active ankylosing spondylitis after treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs or TNF-alpha inhibitors [online]. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 07.04.2020]. (Technology appraisal guidance; Band TA407). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta407>.
6. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management [online]. London (GBR): NICE; 2017. [Zugriff: 07.04.2020]. (NICE guideline; Band 65). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng65>.
7. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis [online]. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 07.04.2020]. (Technology appraisal guidance; Band TA383). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta383>.
8. **Regel A, Sepriano A, Baraliakos X, van der Heijde D, Braun J, Landewe R, et al.** Efficacy and safety of non-pharmacological and non-biological pharmacological treatment: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *RMD Open* 2017;3(1):e000397.
9. **Sepriano A, Regel A, van der Heijde D, Braun J, Baraliakos X, Landewe R, et al.** Efficacy and safety of biological and targeted-synthetic DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *RMD Open* 2017;3(1):e000396.
10. **Spanish Society of Rheumatology (SER).** Clinical practice guideline for the treatment of patients with axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis [online]. Madrid (ESP): SER; 2018. [Zugriff: 07.04.2020]. URL: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/03/ENGLISH_GPC_Tratamiento_EspAax_APs_2018_DEF.pdf.

11. **Ungprasert P, Erwin PJ, Koster MJ.** Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with active ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. Clin Rheumatol 2017;36(7):1569-1577.
12. **Van der Heijde D, Aletaha D, Carmona L, Edwards CJ, Kvien TK, Kouloumas M, et al.** 2014 Update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. Ann Rheum Dis 2015;74(1):8-13.
13. **Van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al.** 2016 Update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2017;76(6):978-991.
14. **Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al.** 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2019;71(10):1285-1299.

Anhang

Abbildung 1: Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien (Ungrasert P et al., 2017 [11].)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Baeten et al. (secukinumab)	?	?	+	+	+	+	+
Bao et al. (golimumab)	?	?	+	+	+	+	+
Braun et al. (infliximab)	+	+	+	+	+	+	+
Calin et al. (etanercept)	?	?	+	+	+	+	+
Davis et al. (etanercept)	?	?	+	+	+	+	+
Dougados et al. (etanercept)	?	?	+	+	+	+	+
Huang et al. (adalimumab)	+	+	+	+	+	+	+
Inman et al. (golimumab)	+	+	+	+	+	+	+
Inman et al. (infliximab)	?	?	+	+	+	+	+
Lambert et al. (adalimumab)	?	?	+	+	+	+	+
Landewe et al. (certolizumab)	?	?	+	+	+	+	+
Maksymowych et al. (infliximab)	?	?	+	+	+	+	+
Marzo-Ortega et al. (infliximab)	?	?	+	+	+	+	+
Sieper et al. (secukinumab)	?	?	+	+	+	+	+
Van der Heijde et al. (adalimumab)	?	?	+	+	+	+	+
Van der Heijde et al. (etanercept)	?	?	+	+	+	+	+
Van der Heijde et al. (infliximab)	?	?	+	+	+	+	+
van der Heijde et al. (tofacitinib)	?	?	+	+	+	+	+

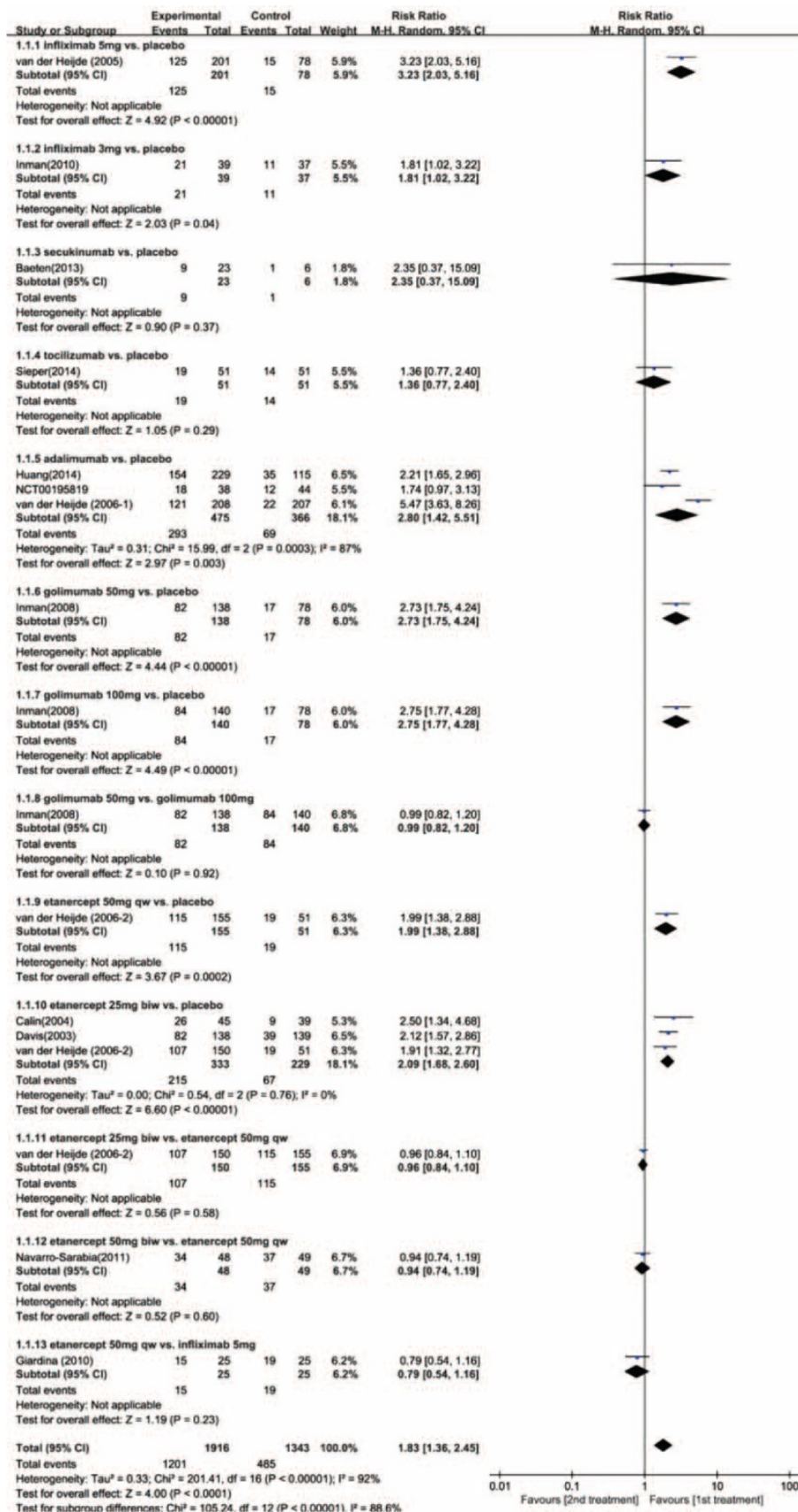
Tabelle 1: Studien- und Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien (Chen C et al., 2016 [1].)

Study, Year/NCT ID	Study Design	Number of Patients	HLA-B27 Positive, n (%)	Male, n (%)	Average Age (Yr)	Duration of AS (Yr)	Extra-articular manifestations, n (%)	Concomitant DMARDs, n (%)	Concomitant corticosteroids, n (%)	Concomitant NSAIDs, n (%)	CRP, mg/l	BASDAI (0-10 cm)	Comparison(s)	Funding source(s)
Davis, 2003	International MC	277	217 (78,3)	210 (75,8)	42,0	10,3	13 (4,7)	87 (31,4)	38 (13,7)	254 (91,7)	19,5	5,9	Etanercept 25 mg BIW vs. placebo	Immunex
Calin, 2004	European MC	84	NA	66 (78,6)	43,2	NA	NA	32 (38,1)	13 (15,5)	73 (86,9)	NA	6,0	Etanercept 25 mg BIW vs. placebo	No
Van der Heijde, 2005	International MC	279	242 (86,7)	225 (80,6)	40	8,8	137 (49,1)	NA	NA	NA	15,6	6,6	Infliximab 5 mg/kg vs. placebo	Centocor
Van der Heijde, 2006-1	International MC	315	248 (78,7)	236 (74,9)	42,3	10,9	145 (46,0)	62 (19,7)	31 (9,8)	250 (79,4)	19,4	6,3	Adalimumab vs. placebo	Abbott
Van der Heijde, 2006-2	European MC	356	NA	262 (73,4)	40,6	9,3	66 (18,5)	137 (38,5)	44 (12,4)	291 (81,7)	20,1	6,1	Etanercept 50 mg QW vs. Etanercept 25 mg BIW vs. placebo	Wyeth
Inman, 2008	International MC	356	296 (83,1)	255 (71,6)	38,7	12,1	163 (45,8)	171 (48,0)	57 (16,0)	319 (89,6)	10,3	6,8	Golimumab 50 mg vs. Golimumab 100 mg vs. Placebo	Centocor and Schering-Plough
Giardina, 2010	Italian SC	50	47 (94,0)	39 (78,0)	32,2	15,6	NA	NA	NA	NA	24,0	6,6	Etanercept 50 mg QW vs. infliximab 5 mg/kg	No
Inman, 2010	Canadian MC	76	55 (72,4)	61 (80,3)	41,1	11,4	38 (50,0)	NA	NA	NA	17,7	NA	Infliximab 3 mg/kg vs. placebo	Schering-Plough
Navarro-Sarabia, 2011	Spanish MC	108	88 (81,5)	86 (79,6)	41,4	13,1	NA	31 (28,7)	11 (10,2)	93 (86,1)	19,0	6,3	Etanercept 50 mg BIW vs. Etanercept 50 mg QW	Pfizer S.A.
Baeten, 2013	European MC	30	21 (70,0)	19 (63,3)	41,9	10,1	19 (63,3)	11 (38,0)	3 (10,0)	28 (97,0)	13,3	7,1	Secukinumab vs. placebo	Novartis
Sieper, 2014	International MC	102	88 (86,3)	76 (74,5)	42,2	6,5	NA	NA	NA	NA	16,5	6,7	Tocilizumab vs. placebo	F. Hoffmann-La Roche
Huang, 2014	Chinese MC	344	328 (95,3)	280 (81,4)	29,9	7,9	12 (3,5)	204 (59,3)	13 (3,8)	13 (3,8)	22,6	6,1	Adalimumab vs. placebo	AbbVie
Bao, 2014	Chinese MC	213	200 (93,9)	177 (83,1)	30,5	7,1	NA	156 (73,2)	10 (4,7)	10 (4,7)	19,7	6,5	Golimumab 50 mg vs. placebo	Janssen
NCT00195819	Canadian MC	82	69 (84,1)	65 (79,3)	40,9	13,2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Adalimumab vs. placebo	Abbott

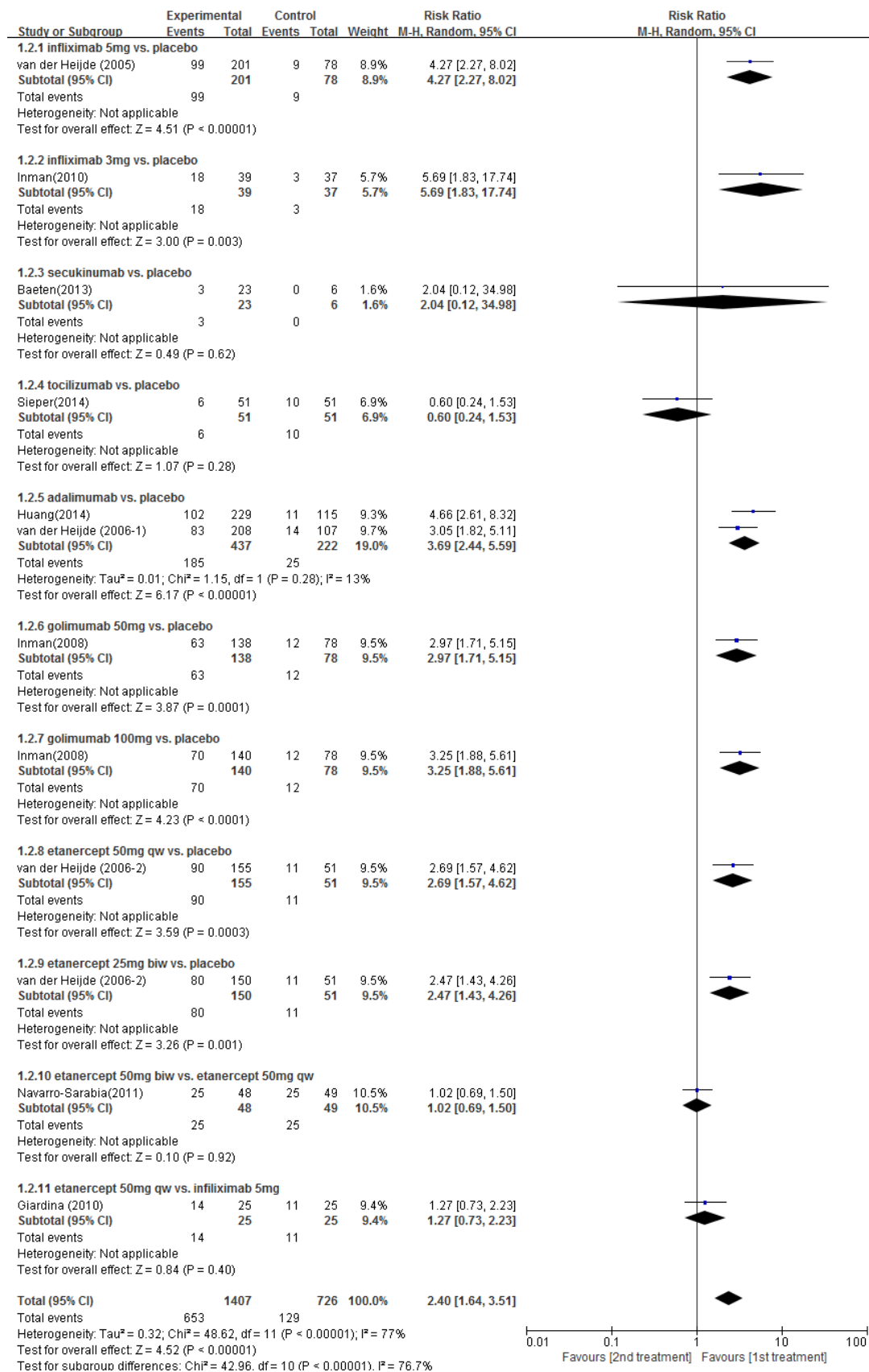
Abbildung 2: Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien (Chen C et al., 2016 [1].)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Baeten(2013)	+	+	+	+	+	+	+
Bao(2014)	+	●	+	+	+	+	+
Calin(2004)	?	?	+	+	+	+	+
Davis(2003)	+	+	+	+	+	+	+
Giardina (2010)	+	●	●	●	+	●	+
Huang(2014)	+	?	+	+	+	+	+
Inman(2008)	+	+	+	+	+	+	+
Inman(2010)	+	+	+	+	+	+	+
Navarro-Sarabia(2011)	?	●	+	+	+	+	+
NCT00195819	?	+	+	+	+	+	+
Sieper(2014)	+	+	+	+	+	+	+
van der Heijde (2005)	+	?	+	+	+	+	+
van der Heijde (2006-1)	+	●	+	+	+	+	+
van der Heijde (2006-2)	+	●	+	+	+	+	+

Abbildung 3: Forest-Plot mit Gesamtschätzer für den Endpunkt ASAS20 (Effektmaß: Risk Ratio)
(Chen C et al., 2016 [1].)



**Abbildung 4: Forest-Plot mit Gesamtschätzer für den Endpunkt ASAS40 (Effektmaß: Risk Ratio)
(Chen C et al., 2016 [1].)**



**Abbildung 5: Forest-Plot mit Gesamtschätzer für den Endpunkt ASAS5/6 (Effektmaß: Risk Ratio)
(Chen C et al., 2016 [1].)**

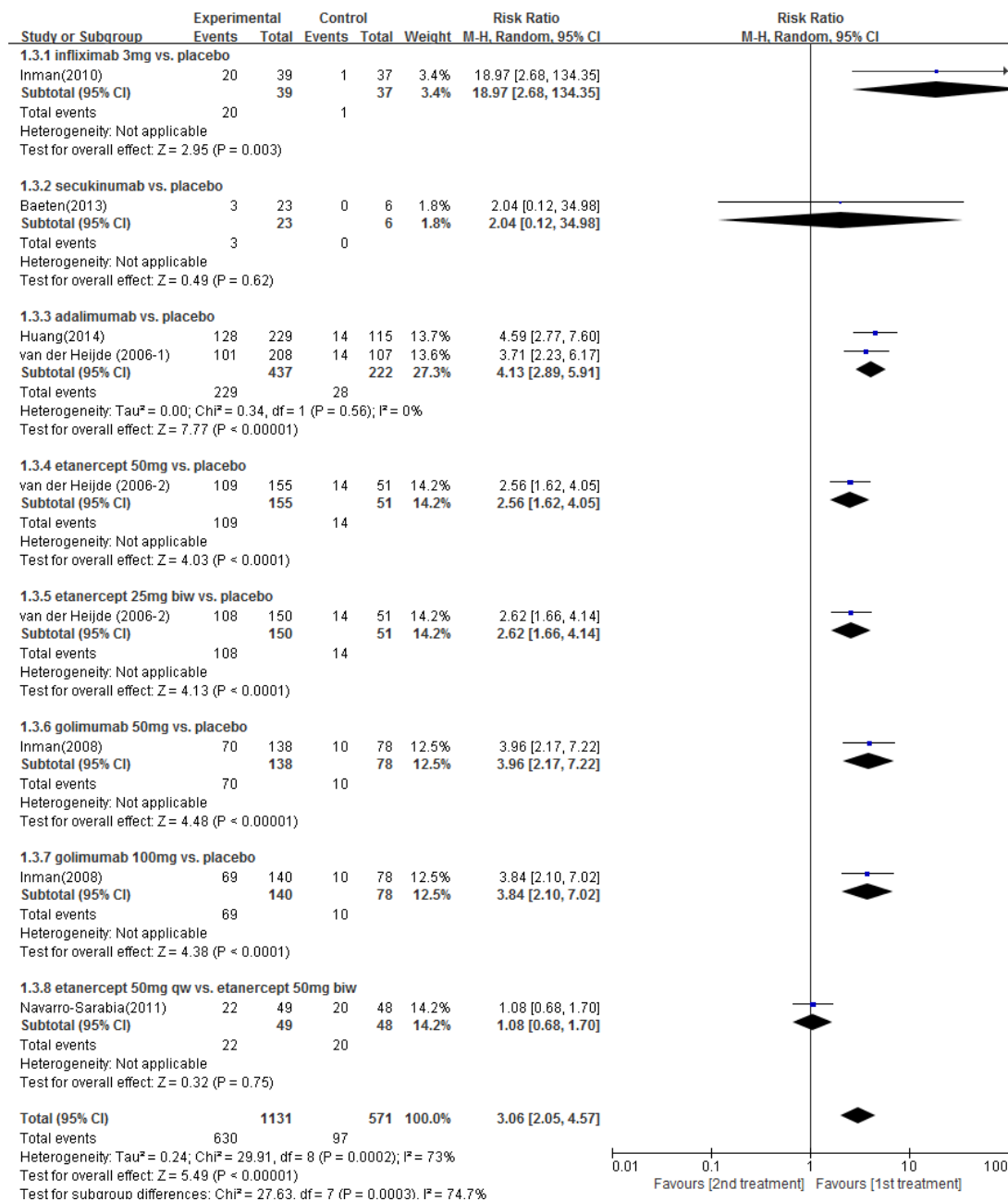
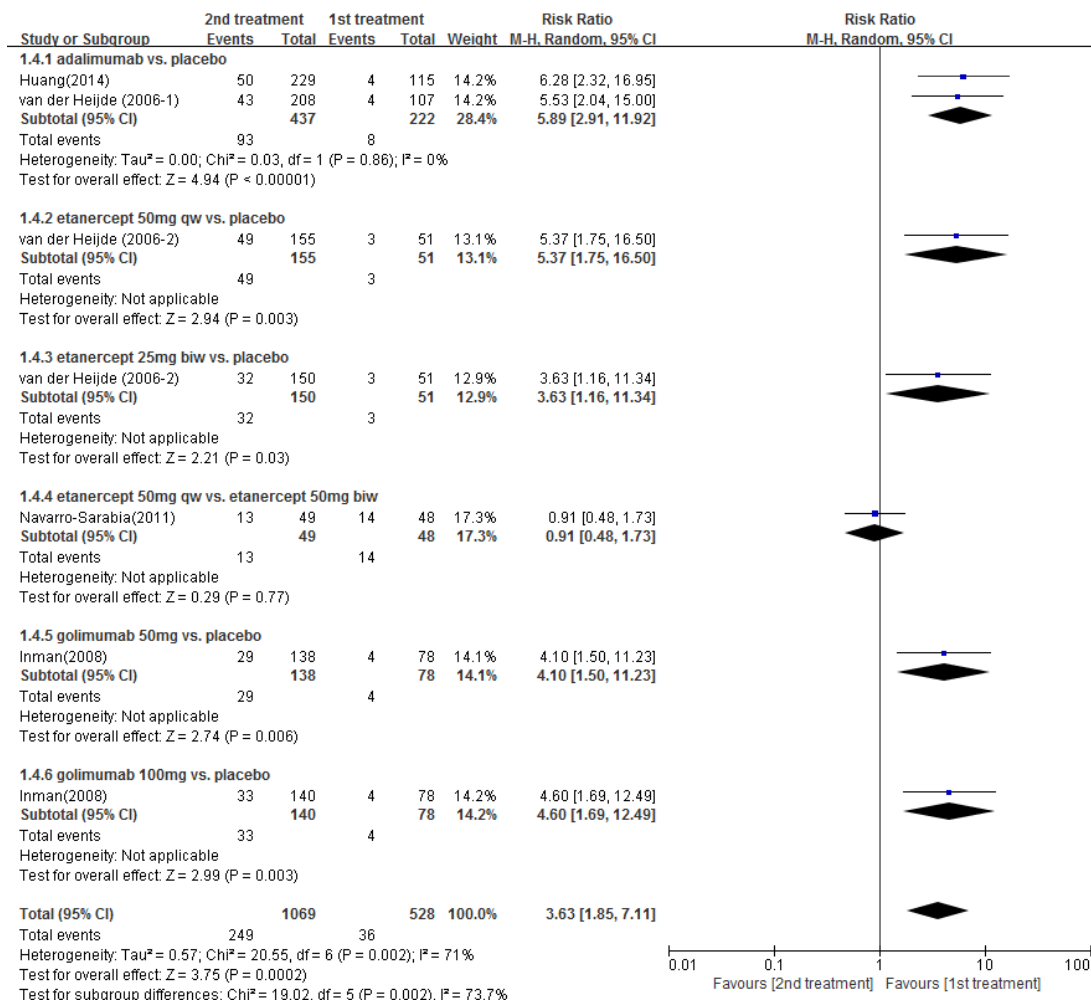


Abbildung 6: Forest-Plot mit Gesamtschätzer für den Endpunkt ASAS Teilremission (Effektmaß: Risk Ratio) (Chen C et al., 2016 [1].)



**Abbildung 7: Forest-Plot mit Gesamtschätzer für den Endpunkt BASDAI50 (Effektmaß: Risk Ratio)
(Chen C et al., 2016 [1].)**

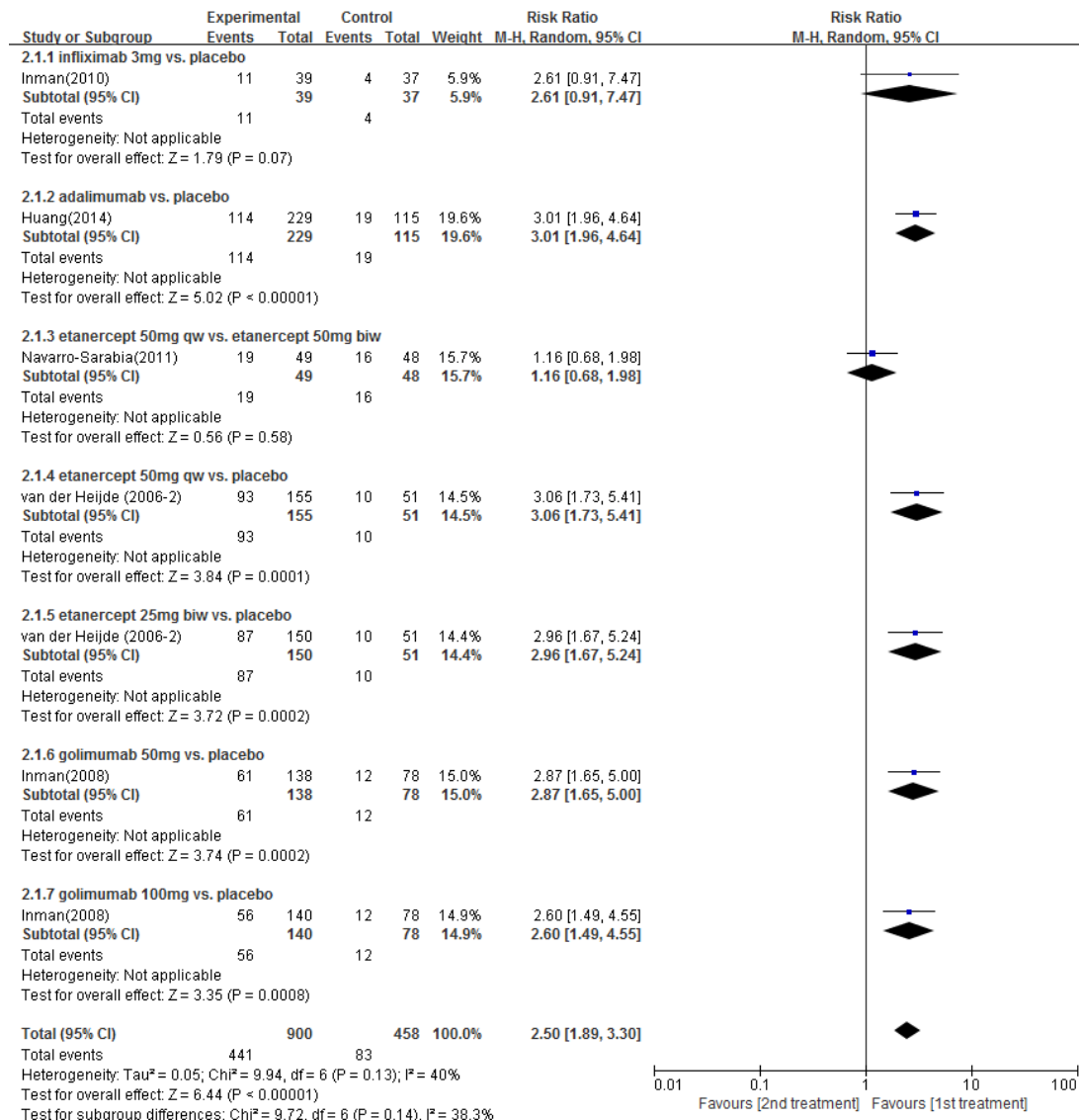


Tabelle 2: Oxford Klassifikation (Stand 2009) (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, 2019 [2])

Evidenzgrad	Therapie/Prävention/ Ätiologie/Schaden	Prognose	Diagnose	Differentialdiagnose/Symptom Prävalenz
1a	Systematischer Review von RCTs (mit Homogenität der Studienergebnisse)	Systematischer Review von Kohortenstudien mit Validierung in verschiedenen Populationen (mit Homogenität der Studienergebnisse)	Systematischer Review von diagnostischen Studien mit Evidenzgrad 1; Klinische Entscheidungsregeln von 1b-Studien aus verschiedenen klinischen Zentren (mit Homogenität der Studienergebnisse)	Systematischer Review von prospektiven Kohortenstudien (mit Homogenität der Studienergebnisse)
1b	Individuelle RCTs (mit kleinem Konfidenzintervall)	Individuelle prospektive Kohortenstudien mit $\geq 80\%$ Follow-up; Klinische Entscheidungsregeln, die in nur einer Population validiert wurden	Validierende Kohortenstudie mit guten Referenzstandards; Klinische Entscheidungsregeln, die nur innerhalb eines Zentrums evaluiert wurden	Prospektive Kohortenstudien mit gutem Follow-up
1c	Alles oder Nichts	Alles oder Nichts Fallserien	Absolute SpPins und SnNouts*	Alles oder Nichts Fallserien
2a	Systematischer Review von Kohortenstudien (mit Homogenität der Studienergebnisse)	Systematischer Review von retrospektiven Kohortenstudien oder unbehandelten Kontrollgruppen aus RTCs (mit Homogenität der Studienergebnisse)	Systematischer Review von diagnostischen Studien mit einem Evidenzgrad > 2 (mit Homogenität der Studienergebnisse)	Systematischer Review von 2b und besseren Studien (mit Homogenität der Studienergebnisse)
2b	Einzelne Kohortenstudien (einschließlich RCTs mit niedriger Studienqualität, z. B. $< 80\%$ Follow-up)	Retrospektive Kohortenstudie oder Follow-up von unbehandelten Patienten einer RCT, Ableitung von klinischen Entscheidungsregeln oder Validierung nur aufgrund von „Split-Sample“	Explorative Kohortenstudie mit guten Referenzstandards; Klinische Entscheidungsregeln unter Ableitung oder Validierung aus „Split-Sample“ oder Datenbanken	Retrospektive Kohortenstudien mit schlechtem Follow-up
2c	„Outcomes“ Forschung, Ökologische Studien	„Outcomes“ Forschung		Ökologische Studien
3a	Systematischer Review von Fall-Kontrollstudien (mit Homogenität der Studienergebnisse)		Systematischer Review von 3b und besseren Studien (mit Homogenität der Studienergebnisse)	Systematischer Review von 3b und besseren Studien (mit Homogenität der Studienergebnisse)
3b	Einzelne Fall-Kontrollstudien		Nicht-konsequente Studien oder ohne konsistente Anwendung eines Referenzstandards	Nicht-konsequente Kohortenstudien oder sehr limitierte Population
4	Fallserien (und Kohorten und Fall-Kontrollstudien von schlechter Studienqualität)	Fallserien (und prognostische Kohortenstudien von schlechter Studienqualität)	Fall-Kontrollstudie mit schlechtem oder nicht-unabhängigem Referenzstandard	Fall-Serien oder abgelöste Referenzstandards

5	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung oder basierend auf Physiologie oder Laborergebnissen	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung oder basierend auf Physiologie oder Laborergebnissen	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung oder basierend auf Physiologie oder Laborergebnissen	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung, oder basierend auf Physiologie oder Laborergebnissen
* SpPins die Spezifität ist so hoch, dass ein positives Ergebnis die Diagnose bestätigt, SnNouts die Sensitivität ist so hoch, dass ein negatives Ergebnis die Diagnose ausschließt.				

Abbildung 8: Summary of the main recommendations for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis (Ward MM et al., 2019 [14].)

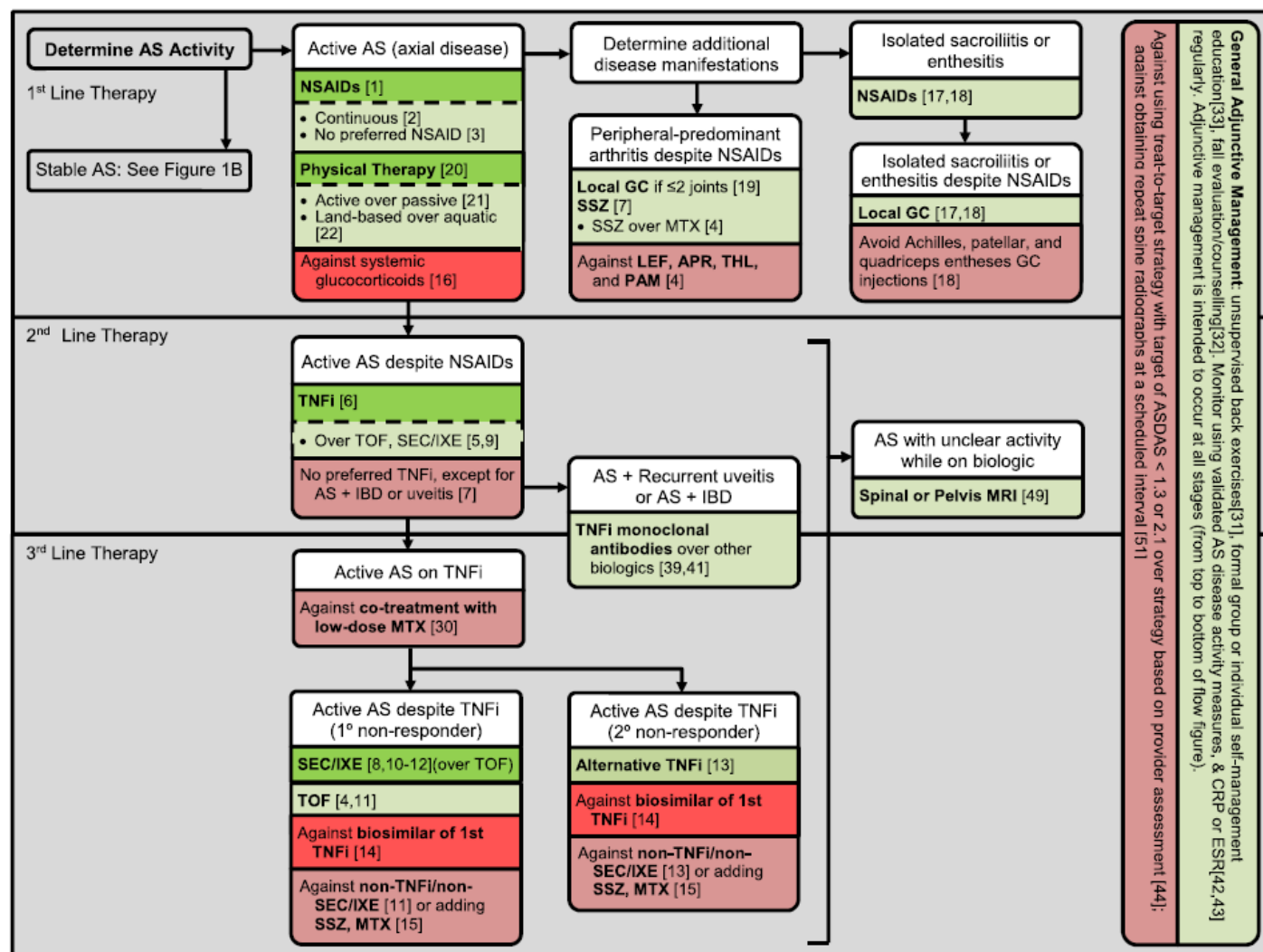
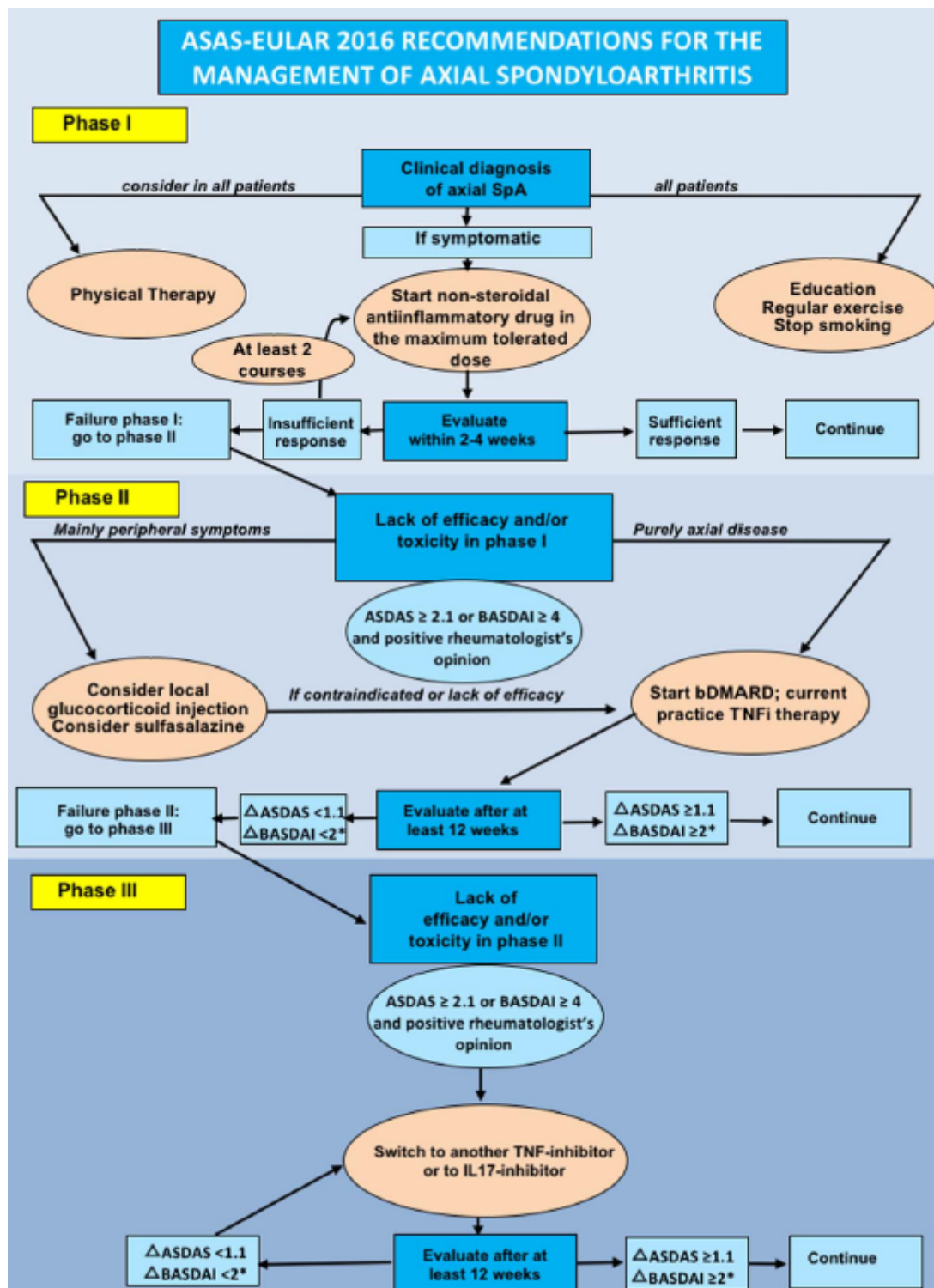


Abbildung 9: Algorithm based on the ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis (Van der Heijde D et al., 2017 [13].)



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

Kontaktdaten

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

Was ist der Behandlungsstandard in der Behandlung von Erwachsenen mit beiden Formen der “aktiven axialen Spondyloarthritis, die auf konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben“?

A. Definition der konventionellen Standard-Therapie bei axSpA und nr-ax-SpA:

Nach Diagnose durch einen Rheumatologen und Vorliegen eines erhöhten CRP und/oder positiven MRT und/oder einer röntgenologisch fassbaren ISG-Arthritis und einem BASDAI > 4 und einem ASDAS > 2,1 erhalten axSpA und nr-axSpA Patienten eine NSAID-Therapie über insgesamt vier Wochen mit zwei Präparaten (1-3). Die NSAID-Therapie ist im Allgemeinen gut wirksam (Number Needed to Treat (NNT) 2–3) und kann über längere Zeit am besten als Bedarfsmedikation fortgesetzt werden. Sie muss begleitet werden von aktiver physikalischer Therapie und Patientenschulung. Ein Effekt auf die radiologische Progression ist für NSAID nicht eindeutig belegt. NSAID verursachen auf die Dauer nicht unerhebliche kardiovaskuläre, gastrointestinale und renale Nebenwirkungen, auf die geachtet werden muss.

B. Behandlung der aktiven axSpA, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend anspricht:

Hier besteht eine klare Biologikum-Indikation, wobei für **TNF-Inhibitoren (TNFi)** und IL-17-Inhibitoren (IL17i) Wirksamkeit und Sicherheit gut belegt sind (NNT 2–3). In Deutschland zugelassen sind z. Z. **fünf TNFis**: Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab und Etanercept und, soweit bereits auf dem Markt, die jeweiligen Biosimilars. Zwischen den verschiedenen TNFi gibt es keine Wirkunterschiede. Dennoch kann bei Versagen eines TNFi ein zweiter ggfs auch dritter Versuch mit einem anderen TNFi unternommen werden, wobei die Ansprechraten geringer als bei der erstmaligen Anwendung sind (ca. 60 % vs. 30–40 %) (2). Eine Empfehlung zu einem Biosimilar gleicher Struktur wird nicht als zweiter TNFi empfohlen.

Von den **IL17i** Secukinumab, Ixekizumab, Brodalumab ist für die axSpA bisher nur Secukinumab in Deutschland zugelassen (4); Ixekizumab hat eine Zulassung bei Psoriasis und Psoriasis-Arthritis (PsA) und positive Studienergebnisse für die axSpA. Zahlreiche andere Biologika, die bei der rheumatoiden Arthritis (RA), PsA und bei entzündlichen Darmerkrankungen (IBD) wirken, haben bei der axSpA bisher nicht überzeugt, wie z. B. IL-1-Inhibitoren, Rituximab, Abatacept, Tocilizumab, und IL-12/IL-23-Inhibitoren. Secukinumab zeigt bei Biologika-naiven axSpA-Patienten ähnliche Ansprechraten (61–68 %) wie TNFi (60–80 %), aber ein tendenziell günstigeres Nebenwirkungsprofil. Bei Biologika-erfahrenen Patienten liegen die Ansprechraten für IL17i bei 50 % im Vergleich zu 30 % im Placebo-Arm (5). Die radiologische Progression scheint unter Secukinumab weniger ausgeprägt zu sein (6). Aktuell laufen hierzu Head-to-head-Studien zwischen TNFi und IL17i.

- a. Dosisreduktion von biologischen DMARD (bDMARD):** In Situationen, in denen ein Biologikum zusammen mit einem NSAID gegeben wird, sollte präferentiell das NSAID reduziert und das Biologikum als stabile Monotherapie weitergegeben werden. 20–30 % der axSpA-Patienten erzielen unter einer Biologikum-Therapie eine klinische Remission. Längere Auslassversuche sind gerechtfertigt, da therapiefreie Remissionen z. T. bis zu sechs Monate andauern können (7;8). Diese Einschätzung europäischer Rheumatologen zur Biologika-Dosisreduktion bei Remission einer axSpA (9) wird in der jüngsten ACR-Empfehlung mehrheitlich nicht geteilt (10).
- b. Das Nebenwirkungsprofil** der TNFi ist eher ungünstiger als das der IL17i und umfasst neben

Kontakt Daten

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

dem Risiko einer TBC und Hepatitis-B Reaktivierung, auch die Verschlechterung einer Herzinsuffizienz und interstitiellen Lungenerkrankung. Unter IL17i werden vermehrt Atemwegsinfekte, Pilzinfekte und eine Reaktivierung von IBD beobachtet.

- c. Der **JAK1-Inhibitor Tofacitinib** ist bei axSpA ebenfalls wirksam (11): 2 x 5 mg/Tag zeigte eine signifikant höhere ASAS20-Response-Rate als Placebo (80,8 % vs. 41,2 %; $p < 0,001$). In Deutschland ist Tofacitinib für die axSpA noch nicht zugelassen.

C. Behandlung der nr-axSpA, die auf konventionelle Therapie nicht anspricht:

Die Therapieempfehlungen für die nr-axSpA entsprechen weitgehend denen für die axSpA (10). Auch hier gilt, wenn nach Versagen der konventionellen NSAID-Therapie ein erhöhtes CRP, ein pathologisches MRT und ein BASDAI > 4 vorliegen, sollen ein TNFi oder Biosimilar begonnen werden. Die Therapie schneidet gegenüber Placebo deutlich besser ab: Golimumab: 47 % „major improvement“ vs. 7% in der Placebo-Gruppe; NNT 3,9–6,1 (12;13).

Nach TNFi-Versagen raten die ACR-Empfehlungen von 2019 zum Einsatz von IL17i (Secukinumab oder Ixekizumab) vor Tofacitinib (10). Zu einer Kombination mit Methotrexat (MTX) wird nicht geraten. Sulfasalazin wird bei persistierendem peripheren Gelenkbefall und Kontraindikation von TNFi empfohlen (10).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Erwachsenen mit aktiver axialer Spondyloarthritis, die auf konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Folgende Kriterien sind bei der Therapieauswahl oder Umstellung einer aktiven axSpA oder einer nr-axSpA grundsätzlich zu berücksichtigen:

- A. klinische Manifestation: Schweregrad der Entzündung, Ausmaß des radiologischen Befalls, der Funktionseinschränkung (BASDAI) und Alter
- B. extraspinale Manifestationen wie Iritis, periphere Arthritis, Psoriasis, IBD
- C. problematische Ko-Morbiditäten, die in Abhängigkeit der gewählten Arzneimittel zu beachten sind:
 - bei NSAID-Therapie Cave:** Niereninsuffizienz, Leberfunktion (CYP-Status), allergisch-toxische Haut- und Knochenmarksreaktionen, Gastritis, Reizdarm
 - bei TNFi-Therapie Cave:** Reaktivierung von TBC, Hepatitis B, Herzinsuffizienz (NYHA $> II$), interstitielle Lungenerkrankungen, demyelinisierende Erkrankungen (MS)
 - Bei IL17i Cave:** Infektionen (Neigung zu Mykosen können verstärkt werden), IBD, allergische Hautreaktionen, Neuralgien

In den ACR-Empfehlungen zur differenzierten Behandlung von axSpA und nr-axSpA (AS) von 2019 (10) werden insgesamt 86 konsentrierte Empfehlungen („conditional or strong“) ausgesprochen. Die meisten sind von sehr niedriger Evidenz. Nachfolgend sind einige der Aussagen von niedriger, moderater und hoher Evidenz aufgelistet, die auch den Erfahrungen europäischer Rheumatologen entsprechen und die sowohl für die axSpA als auch die nr-axSpA gelten:

1. Starke Empfehlung für NSAID-Therapie, eher dauernd als intermittierend, ohne Präferenz für ein bestimmtes Präparat.
2. Starke Empfehlung für physikalische Therapie, eher trocken als im Wasser, eher aktiv gegen Widerstand als passiv in Form von Massage, Ultraschall oder Wärme.
3. Starke Empfehlung für ein TNFi wenn AS trotz NSAID und physikalischer Therapie aktiv bleibt. Keine Präferenz für einen bestimmten TNFi.
4. Empfehlung mit niedrig bis moderater Evidenz für konventionelle DMARD (cDMARD) Sulfasalazin

Kontakt Daten

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

- oder MTX bei aktiver AS trotz NSAID, wenn peripherer Gelenkbefall vorliegt und TNFi kontraindiziert oder nicht verfügbar ist.
5. Starke Empfehlung mit moderater Evidenz für Secukinumab (vor Ixekizumab oder Tofacitinib) bei aktiver AS, die nicht auf TNFi anspricht oder bei der eine TNFi-Kontraindikation vorliegt.
 6. Empfehlung für TNFi bei AS plus Uveitis und/oder IBD; zu beachten: Etanercept hat keine Zulassung für Uveitis und IBD.
 7. Empfehlung für IL17i bei AS plus Psoriasis.
 8. Starke Empfehlung gegen systemische Kortikosteroide bei aktiver AS.
 9. Moderate Empfehlung für lokale Steroidinjektion bei isolierter aktiver Sakroileitis.
 10. Von peri-tendinären Kortison-Injektionen, z. B. Achillessehne, wird abgeraten wegen Rupturgefahr.
 11. Mit sehr niedriger Evidenz wird von einer Kombination aus TNFi plus MTX abgeraten.
 12. Mit niedriger Evidenz wird von einer Treat-to-target-Strategie (z. B. ASDAS < 1,3) abgeraten, stattdessen sollte eher die ärztliche Einschätzung bei einer Therapieänderung entscheiden.
 13. Regelmäßige CRP und Routinelaborkontrollen (3–6 Monate) und MRI-Kontrollen bei Aktivitätsschub werden empfohlen, keine fixen WS-Röntgen-Kontrollen.
 14. Gelegentliche Osteoporose-DXA-Scans von Hüfte und LWS werden empfohlen.

Was genau fällt in die Behandlung der „aktiven axialen Spondyloarthritis“ unter eine konventionelle Therapie?

Siehe oben: NSAID und physikalische Therapie.

Literatur

1. Escalas C, Trijau S, Dougados M: Evaluation of the treatment effect of NSAIDs/TNF blockers according to different domains in ankylosing spondylitis: results of a meta-analysis. Rheumatology (Oxford) 2010; 49: 1317-1325.
2. Kiltz U, Braun J: [Current treatment of axial spondylarthritis : Clinical efficacy]. Z Rheumatol 2020; 79: 13-22.
3. van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R et al.: 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2017; 76: 978-991.
4. Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A et al.: Secukinumab and Sustained Improvement in Signs and Symptoms of Patients With Active Ankylosing Spondylitis Through Two Years: Results From a Phase III Study. Arthritis Care Res (Hoboken) 2017; 69: 1020-1029.
5. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H et al.: Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. Ann Rheum Dis 2017; 76: 571-592.
6. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A et al.: Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. Rheumatology (Oxford) 2019; 58: 859-868.
7. Fong W, Holroyd C, Davidson B et al.: The effectiveness of a real life dose reduction strategy for tumour necrosis factor inhibitors in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford) 2016; 55: 1837-1842.
8. Landewe R, Sieper J, Mease P et al.: Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab therapy in maintaining remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (ABILITY-3): a

Kontakt Daten

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

multicentre, randomised, double-blind study. Lancet 2018; 392: 134-144.

9. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J et al.: Maintenance of biologic-free remission with naproxen or no treatment in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from a 6-month, randomised, open-label follow-up study, INFAST Part 2. Ann Rheum Dis 2014; 73: 108-113.

10. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS et al.: 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol 2019; 71: 1599-1613.

11. van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC et al.: Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. Ann Rheum Dis 2017; 76: 1340-1347.

12. Deodhar A, Gensler LS, Kay J et al.: A Fifty-Two-Week, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Certolizumab Pegol in Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol 2019; 71: 1101-1111.

13. Olivieri I, Fanizza C, Gilio M, Ravasio R: Efficacy, safety and cost per responder of biologics in the treatment of non-radiographic axial spondyloarthritis. Clin Exp Rheumatol 2016; 34: 935-940.

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

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)

Was ist der Behandlungsstandard in der Behandlung von Erwachsenen mit beiden Formen der „aktiven axialen Spondyloarthritis, die auf konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben“?

Definition von „beiden Formen“ der axialen Spondyloarthritis (axSpA): Patienten mit axSpA können neben entzündlichen Veränderungen auch Strukturveränderungen in den Sakroiliakalgelenken (SIG) sowie der Wirbelsäule aufweisen (1). Je nach Ausmaß der strukturellen Veränderungen in den SIG wird die axSpA in eine „nicht-röntgenologische“ Form (nr-axSpA) und in eine „röntgenologische“ Form (r-axSpA) eingeteilt bzw. klassifiziert (2). Synonym mit dem neueren Ausdruck der r-axSpA wird die Erkrankung auch als ankylosierende Spondylitis (AS) oder als Morbus Bechterew bezeichnet. Einteilung als röntgenologische Form (r-axSpA) basiert auf dem sicheren Nachweis struktureller Veränderungen in den SIG und wird anhand der modifizierten New-York-Kriterien graduiert und klassifiziert (3).

Definition einer „aktiven axialen Spondyloarthritis“: Es wird vorausgesetzt, dass unter einer aktiven axSpA Erkrankung eine Erkrankung mit hoher Krankheitsaktivität verstanden wird. Eine hohe Krankheitsaktivität wird sowohl durch Patientenselbstausskunft als auch durch den Nachweis objektiver Entzündungszeichen (CRP oder Bildgebung wie MRT) nachgewiesen. Zur Erfassung der selbstberichteten Krankheitsaktivität wird der Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) und als Compound-Messinstrument (BASDAI Fragen plus CRP/BSG plus Patientenglobalurteil) der Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) verwendet (4).

Antwort auf Frage 1: Die Therapie bei Patienten mit axSpA richtet sich nach der Höhe der Krankheitsaktivität und nach dem Ausmaß der Funktionseinschränkungen. Bei symptomatischen Patienten kommt gemäß der S3-Leitlinie „Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen“ der Einsatz von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) bei symptomatischen Patienten mit axialer SpA als Mittel der ersten Wahl in Frage (E8-10, LL2019, Empfehlungsgrad A) (1). Dabei ist in der Regel zur Erlangung von Symptomkontrolle die Therapie in maximaler Dosierung über einen Zeitraum von 4 Wochen erforderlich. Wenn das erste NSAR innerhalb von 2 Wochen nicht zu einer Reduktion der Krankheitsaktivität geführt hat, sollte ein zweites NSAR für weitere 2-4 Wochen verordnet werden (E8-13, LL2019, Empfehlungsgrad B). Bei Patienten mit persistierend hoher entzündlicher Krankheitsaktivität und unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene NSAR-Therapie oder Unverträglichkeit von NSAR soll eine Therapie mit Biologika begonnen werden (E8-15, LL2019, Empfehlungsgrad A). Diese Empfehlungen finden sich gleichlautend auch in den internationalen ASAS/EULAR Empfehlungen für das Management der axSpA (5).

Der Behandlungsstandard in der Behandlung von Erwachsenen mit beiden Formen der „aktiven axialen Spondyloarthritis, die auf konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben“ ist also die Einleitung einer Biologika Therapie. Dabei sind Unterschiede in der Zulassung für TNF- und IL-17-Inhibitoren für der axSpA verwandte Erkrankungen wie Psoriasis und M. Crohn zu beachten (dies wird sich durch die Erweiterung der bisherigen Indikation von Ixekizumab (EMA positive opinion für nr-axSpA erfolgt) sowie die erwartete Zulassung von Secukinumab für die nr-axSpA in 2020 ändern).

TNF Inhibitoren sind bis auf Infliximab (nur AS) für beide Formen der axialen SpA zugelassen. Für Patienten mit r-axSpA reicht der Nachweis der selbstberichteten Krankheitsaktivität aus (operationalisiert durch einen BASDAI Schwellenwert von ≥ 4), bei der nr-axSpA sind neben dem erhöhten BASDAI Wert auch noch der objektive Nachweis von Entzündung (entweder CRP oder Nachweis einer Entzündung in dem MRT der SIG) notwendig.

IL-17-Inhibitoren sind aktuell nur für Patienten mit r-axSpA zugelassen. Die Zulassungsstudien für nr-

Kontakt Daten

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)

axSpA sind aber bereits erfolgreich abgeschlossen und es liegt für Ixekizumab eine EMA positive opinion für nr-axSpA vor).

Wie grundsätzlich sonst auch ist immer eine differenzialdiagnostische Abklärung von Rückenschmerzen erforderlich, so dass als Standard im Management der Erkrankung zunächst die differenzialdiagnostische Einordnung von Rückenschmerzen (u.a. Degeneration, Fraktur, Fibromyalgie) vor Beginn und Änderung einer Therapie erfolgen muss.

Bei Patienten mit axSpA und symptomatischer peripherer Arthritis kann die Therapieentscheidung zur Therapieeskalation auch aufgrund peripherer Manifestation wie Arthritis und Enthesitis, aber auch verstärkten extramuskulösen Manifestationen beruhen. Für diesen Sachverhalt liegen kaum Daten aus kontrollierten Studien vor. Die Leitlinie empfiehlt die Einleitung einer TNF-Blocker-Therapie, wenn der Patient auf mindestens eine lokale Steroidinjektion ungenügend angesprochen hat, und ein angemessener Behandlungsversuch mit einem Basistherapeutikum, bevorzugt Sulfasalazin, keine Wirkung gezeigt hat (E 8-16, LL2019, Empfehlungsgrad B).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von "Erwachsenen mit aktiver axialer Spondyloarthritis, die auf konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben", die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Bei Patienten mit axialer SpA, die auf NSAR nicht ausreichend gut angesprochen haben, und bei denen eine Biologika Therapie indiziert ist, muss sich der behandelnde Arzt bei

- Patienten mit nr-axSpA zwischen verschiedenen TNF Inhibitoren entscheiden.
- Patienten mit r-axSpA zwischen TNF oder IL-17 Inhibitoren entscheiden.

Entscheidung zwischen TNF und IL-17 Inhibitoren: Eine Empfehlung, ob mit einem TNF-Inhibitor oder mit einem IL-17-Inhibitor begonnen werden soll, kann aufgrund der Studiendaten zur Wirksamkeit auf das Achsenskelett und Sicherheit nicht gegeben werden (Empfehlung 8-21, LL2019, Statement). Die Leitlinie stellt aber in dieser Empfehlung auch fest, dass für TNF-Inhibitoren längere Erfahrungen in der klinischen Anwendung bestehen.

Diese Empfehlung begründet sich darin, dass weder Vergleichsstudien (head-to-head Studie (H2H)) zwischen TNF-Inhibitoren und IL-17-Inhibitoren noch Strategiestudien bei Patienten mit axialer SpA vorliegen. Dadurch kann die Effektstärke auf die Reduktion der Krankheitsaktivität nicht vergleichend beurteilt werden. Zur Beurteilung einer unterschiedlich starken Hemmung der radiologischen Progression im Vergleich zwischen Adalimumab (als TNF Inhibitor) und Secukinumab (als IL-17 Inhibitor) wird aktuell eine H2H-Studie durchgeführt (Studienprotokoll (6)). Aufgrund der unterschiedlichen Wirksamkeit von TNFi und den IL-17 Inhibitoren in Bezug auf extraskelettale Manifestationen kann in der klinischen Entscheidungsfindung die Wirksamkeit auf eine begleitende Psoriasis oder Uveitis bzw. CED berücksichtigt werden. Secukinumab als IL-17 Inhibitor hat eine exzellente Wirksamkeit in Bezug auf eine Psoriasis vulgaris, aber keine Wirksamkeit in Bezug auf eine akute anteriore Uveitis oder eine CED (Zulassung besteht für die r-axSpA, Psoriasisarthritis und einer Psoriasis vulgaris) (7-9). Verschiedene TNF Inhibitoren sind für die axiale SpA, Psoriasisarthritis und einer Psoriasis vulgaris sowie CED und Uveitis zugelassen (weitere Ausführungen siehe **Entscheidung zwischen den verschiedenen TNF Inhibitoren**).

Die o.g. Kriterien beziehen sich überwiegend auf die Ersteinstellung eines Biologikums. Die Leitlinie stellt fest, dass bei nicht-ausreichender Wirksamkeit eines Biologikums und bestehender hoher entzündlicher Krankheitsaktivität der Wechsel auf ein weiteres Biologikum erfolgen sollte (E 8-22, LL2019, Empfehlungsgrad B)). Die Datenlage zu Therapiewechsel bei bDMARD Therapie ist spärlich und bezieht sich überwiegend auf TNFi Daten. Der Wechsel von einem TNFi zu einem anderen ist möglich, ist aber mit einem schlechteren Therapieansprechen verknüpft. Diese Aussage basiert auf drei systematischen Reviews und mehreren Registerstudien; kontrollierte Studien fehlen (10-14). Beide Reviews zeigen, dass der Wechsel für einen Teil der Patienten erfolgreich ist, aber mit einem schlechteren Therapieansprechen

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)

verknüpft ist. Drug survival war bei dem 2. TNFi (47-72% über 2 Jahre) oder 3. TNFi (49% über 2 Jahre) niedriger als beim ersten TNFi. In der dänischen Kohorte mussten 30% der Patienten auf einen zweiten TNFi umgestellt werden, wobei der Hauptgrund für die Umstellung der sekundäre Wirkverlust war (11). Von den umgestellten Patienten erreichten immer noch 52% der Patienten eine klinische Remission, Daten der Schweizer Kohorte legen nahe, dass das mittlere Therapiedauer bei Patienten mit Wechsel auf einen zweiten TNFi bei primärer Wirkungslosigkeit deutlich kürzer ist als bei einem sekundären Wirkverlust (mittlere Therapiedauer mit einem zweiten TNFi: 1.06 Jahre (95 %CI, 0.75 – 1.96) nach primärem Versagen versus 3.76 Jahre (95 %CI 3.12 – 4.28) nach sekundärem Versagen (12). In einer prospektiven longitudinalen Kohorte aus Schweden mit 514 AS Patienten wechselten 77 Patienten auf einen zweiten TNFi, entweder wegen Wirkverlust oder wegen Nebenwirkungen (10). Die Krankheitsaktivität konnte zwar für einige Patienten gesenkt werden, die Krankheitsaktivität war aber höher als in der Patientengruppe, die keinen Wechsel der Medikation durchführen mussten. Daten zur Effektivität einer Änderung des Wirkprinzips liegen nicht vor.

Entscheidung zwischen den verschiedenen TNF Inhibitoren: Die Leitlinie stellt fest, dass bei axSpA Patienten mit extra-muskuloskelettalen Manifestationen, insbesondere bei Vorliegen einer Uveitis, chronisch-entzündlichen Darmerkrankung oder Psoriasis die unterschiedliche Effektivität der verschiedenen Biologika auf diese Manifestationen beachtet werden sollte (E 8-17, LL2019, Empfehlungsgrad B)). Die Unterschiede basieren auf der molekularen Struktur der TNF Inhibitoren (Fusionsprotein und monoklonale Antikörper), die insbesondere bei Patienten mit Uveitis oder CED zum Tragen kommen. In einer Meta-Analyse von Studien mit AS-Patienten zeigte sich, dass es während einer Therapie mit Infliximab kaum zu Aktivität einer CED kam, während dies unter Etanercept häufiger beobachtet wurde (15). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei Patienten mit Uveitis. Adalimumab oder Infliximab sind im Vergleich zum Fusionsprotein Etanercept effektiver in der Verhinderung neuer Schübe oder einer Erstmanifestation einer AAU bei Patienten mit axSpA (16-18).

Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen.

(hier ergänzen – sofern verfügbar – auf welcher (Daten-)Grundlage basiert die Einschätzung; ggf. beifügen der zitierten Quellen)

Was genau fällt in der Behandlung der „aktiven axialen Spondyloarthritis“ unter eine konventionelle Therapie?

Unter einer konventionellen Therapie wird sowohl eine nicht-medikamentöse Therapie als auch eine Therapie mit einem NSAR verstanden. Allerdings ist zu betonen, dass der Begriff „konventionelle Therapie“ in der S3-Leitlinie „Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen“ nicht verwendet wird, da er für die Beschreibung der Therapie der axSpA im deutschen Sprachraum nicht häufig eingesetzt wird. Er findet sich jedoch im englischsprachigen Schrifttum häufig als „conventional therapy“.

Nicht-medikamentöse Therapie: Das optimale Management für Patienten mit axialer SpA sollte eine Kombination aus nicht-pharmakologischen und pharmakologischen Maßnahmen beinhalten (E8-1, LL2019, Empfehlungsgrad B). Allerdings muss festgestellt werden, dass die Studienlage zu Bewegungstherapien bei axSpA Patienten, methodisch bedingt, eher spärlich ist und qualitativ nicht mit interventionellen Studien zur Überprüfung der Wirksamkeit bei einer medikamentösen Therapie verglichen werden kann.

Körperliche Aktivität stellt neben der gewöhnlich parallellaufenden medikamentösen Therapie eine wesentliche Säule im Behandlungskonzept der axialen SpA dar. Ziele der Bewegungstherapie sind nicht nur der Erhalt der körperlichen Beweglichkeit und die Verminderung der Steifheit, sondern auch die Schmerzreduktion, eine verbesserte Haltung, Koordination, Sturzprophylaxe und der Erhalt der funktionalen Gesundheit. Die körperliche Aktivität sollte sich auf die Bereiche kardiorespiratorisches Training, Widerstandsübungen, Dehnungen und Stabilisationsübungen erstrecken. Nicht-medikamentöse

Kontakt Daten

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)

Therapieoptionen existieren für folgende Methoden: Bewegungstherapien (angeleitete Einzelkrankengymnastik, Eigenübungsprogramm im Rahmen der häuslichen Bewegungstherapie, angeleitete Gruppentherapien und eine Kombination, Balneotherapie als auch Übungen im Trockenen), manuelle Therapie. Hyperthermie/Kältetherapie, Elektrotherapie und ggf. Ergotherapie.

Bewegungsübungen, die zu Hause durchgeführt werden, sind zwar effektiv, aber allein nicht immer ausreichend. Angeleitete Bewegungstherapien (als Trocken- oder Wasserübungen), individuell oder als Gruppe, sollten zusätzlich zum häuslichen Bewegungsprogramm verordnet werden (E8-6, LL2019, Empfehlungsgrad B). Die Leitlinie empfiehlt, dass Bewegungstherapien zusätzlich zur medikamentösen Therapie (B) bzw. interventionellen Therapien (Expertenkonsens) erfolgen sollten, da sie zu einer weiteren Verbesserung der Beweglichkeit und der Funktionsfähigkeit im Alltag führen (E8-7, LL2019, Empfehlungsgrad B). Manuelle Therapie (Mobilisation) kann durchgeführt werden, um eine Verbesserung der Wirbelsäulenbeweglichkeit und eine verbesserte Körperhaltung zu erreichen. Manipulationen an der Wirbelsäule sollten nicht durchgeführt werden (E8-8 und 8-9, LL2019, Empfehlungsgrad B).

NSAR: Wie in Antwort 1 bereits dargestellt, ist bei symptomatischen Patienten mit axSpA der Einsatz von NSAR Mittel der ersten Wahl (E8-10, LL2019, Empfehlungsgrad A). Dabei richtet sich die Dosierung und Therapiedauer der NSAR inklusive Coxibe nach der Intensität der Beschwerden des Patienten (E8-11, LL2019, Statement). Eine kontinuierliche Therapie mit NSAR ist indiziert, solange diese für eine gute Symptomkontrolle erforderlich ist ((E8-14, LL2019, Statement).

Referenzen:

1. Kiltz U, Braun J, Dgrh, Becker A, Degam, Chenot JF, et al. [Long version on the S3 guidelines for axial spondyloarthritis including Bechterew's disease and early forms, Update 2019 : Evidence-based guidelines of the German Society for Rheumatology (DGRh) and participating medical scientific specialist societies and other organizations]. Z Rheumatol. 2019;78(Suppl 1):3-64.
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):777-83.
3. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum. 1984;27(4):361-8.
4. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. J Rheumatol. 1994;21(12):2286-91.
5. van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):978-91.
6. Baraliakos X, Ostergaard M, Gensler LS, Poddubnyy D, Lee EY, Kiltz U, et al. Comparison of the Effects of Secukinumab and Adalimumab Biosimilar on Radiographic Progression in Patients with Ankylosing Spondylitis: Design of a Randomized, Phase IIIb Study (SURPASS). Clinical drug investigation. 2020;40(3):269-78.
7. 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(4):326-38.
8. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W, Higgins PD, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. Gut. 2012;61(12):1693-700.
9. Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, Zierhut M, Melissa Liew SH, Bezlyak V, et al. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: results of three randomized, controlled clinical trials. Ophthalmology. 2013;120(4):777-87.
10. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Rodevand E, Koldingsnes W, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. Ann Rheum Dis. 2011;70(1):157-63.

11. Glinthorg B, Ostergaard M, Krogh NS, Tarp U, Manilo N, Loft AG, et al. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor alpha inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(7):1149-55.
12. Ciurea A, Exer P, Weber U, Tamborrini G, Steininger B, Kissling RO, et al. Does the reason for discontinuation of a first TNF inhibitor influence the effectiveness of a second TNF inhibitor in axial spondyloarthritis? Results from the Swiss Clinical Quality Management Cohort. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:71.
13. Navarro-Compan V, Plasencia-Rodriguez C, de Miguel E, Diaz Del Campo P, Balsa A, Gratacos J. Switching biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with axial spondyloarthritis: results from a systematic literature review. *RMD Open.* 2017;3(2):e000524.
14. Deodhar A, Yu D. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(3):343-50.
15. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Davis J, van der Heijde D, Haibel H, et al. Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Arthritis Rheum.* 2007;57(4):639-47.
16. Sieper J, Koenig A, Baumgartner S, Wishneski C, Foehl J, Vlahos B, et al. Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):226-9.
17. Lie E, Lindstrom U, Zverkova-Sandstrom T, Olsen IC, Forsblad-d'Elia H, Askling J, et al. Tumour necrosis factor inhibitor treatment and occurrence of anterior uveitis in ankylosing spondylitis: results from the Swedish biologics register. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(9):1515-21.
18. Rudwaleit M, Rodevand E, Holck P, Vanhoof J, Kron M, Kary S, et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(5):696-701.