

# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: Tildrakizumab**

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

### Tildrakizumab [mittelschwere bis schwere Plaque-Psororiasis]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p><i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i></p>
<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<p>Phototherapie: NB-UV-B-Bestrahlungen, Photosoletherapie</p>
<p>Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p>	<p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Balneophototherapie vom 13. März 2008; Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung, Stand: 3. Oktober 2014 des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung) in der Fassung vom 17. Januar 2006 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2006 Nr. 48 (S. 1 523) in Kraft getreten am 1. April 2006; zuletzt geändert am 17. Juli 2014 veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 02.10.2014 B2); in Kraft getreten am 3. Oktober 2014. 15. Balneophototherapie</p> <p>Beschluss zu Apremilast vom 06.08.2015 Beschluss zu Secukinumab vom 27.11.2015 Beschluss zu Secukinumab vom 17.08.2017 Beschluss zu Ixekizumab vom 17.08.2017 Beschluss zu Brodalumab vom 01.03.2018 Beschluss zu Dimethylfumarat vom 16.03.2018 Beschluss zu Guselkumab vom 17.05.2018</p>
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p><i>Siehe systematische Literaturrecherche</i></p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet  (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tildrakizumab	Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Behandlung in Frage kommen.
<b>Systemische Therapie</b>	
Adalimumab L04AB04 Humira®	Humira® ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind.
Etanercept L04AB01 Enbrel®	Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen und UVA-Licht (PUVA) nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt.
Infliximab L04AB02 Remicade®	Remicade® ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.
Ustekinumab L04AC05 Stelara®	Stelara® ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis indiziert, bei denen andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat (MTX) oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A) nicht angesprochen haben, kontraindiziert sind oder nicht vertragen wurden.
Apremilast L04AA32 Otezla®	Otezla® ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben.

Secukinumab L04AC10 Cosentyx®	Cosentyx® ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.
Ixekizumab L04AC13 Taltz®	Taltz® ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.
Brodalumab L04AC12 Kyntheum®	Kyntheum® ist angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie in Frage kommt.
Guselkumab L04AC16 Tremfya®	Tremfya® wird angewendet für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.
Ciclosporin L04AD01 Ciclosporin Pro 100 mg/ml Lösung	Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist.
Dimethylfumarat, Ethylhydrogen- fumarat D05BX51 Fumaderm® initial Fumaderm®	FUMADERM initial: Zur verträglichkeitsverbessernden Einleitung der FUMADERM-Therapie. FUMADERM: Zur Behandlung von mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis vulgaris, sofern eine alleinige äußerliche Therapie nicht ausreichend ist. Eine vorhergehende Verträglichkeitsanpassung mit FUMADERM initial ist erforderlich.
Dimethylfumarat D05BX Skilarence®	Skilarence® wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen.
Methotrexat M01CX01 Lantarel® Tabletten	Schwere Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, und der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind.
Acitretin D05BB02 Neotigason®	Zur symptomatischen Behandlung von schwersten, einer konventionellen Therapie nicht zugänglichen Verhornungsstörungen des Hautorgans wie: - Psoriasis vulgaris, vor allem erythrodermatische und pustulöse Formen

Kortikosteroide, z.B. Prednisolon H02AB06 Prednisolon- ratiopharm® Tabletten	[...] Dermatologie: Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen Glucocorticoiden behandelt werden können. Dazu gehören: [...] <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erythemat-squamöse Dermatosen: z. B. Psoriasis pustulosa, Pityriasis rubra pilaris, Parapsoriasis-Gruppe (DS: c –a) [...] (Stand: 08/2010)</li> </ul>
---	--

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)**

#### **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis	7
1 Indikation	9
2 Systematische Recherche	9
3 Ergebnisse	10
3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse	10
3.2 Cochrane Reviews	21
3.3 Systematische Reviews	22
3.4 Leitlinien	41
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	71
Referenzen	72
Anhang	77

## Abkürzungsverzeichnis

ADA	Antidrug antibodies
AE	Adverse event
AGREE	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BB	broadband (Breitband)
b.i.w.	Twice weekly
CI	Konfidenzintervall
CoI	Conflict of interest
CSA	Ciclosporin
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EADV	European Association for Dermatology and Venereology
EDF	European Dermatology Forum
EOW	Every other week
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendation
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation
IPC	International Psoriasis Council
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k. A.	keine Angabe
LoE	Level of Evidence
MTC	mixed treatment comparisons
MTX	Methotrexate
NB	Narrowband (Schmalband)
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PGA	physician's global assessment
PUVA	Psoralen plus UV-A (auch Photochemotherapie)
q.d.	Once daily
q.w.	Once weekly

SAE	Severe adverse event
SF-36	Short-Form General Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TNF	Tumornekrosefaktor
TRIP	Turn Research into Practice Database
UV	ultraviolet
vs.	versus
WHO	World Health Organization



## **1 Indikation**

Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Behandlung in Frage kommen.

## **2 Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Plaque Psoriasis* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, CRD HTA, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 11.04.2017 durchgeführt, die Folgerecherche am 15.02.2018. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 1082 Quellen, die in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. 34 Quellen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

---

##### **G-BA, 2018 [10].**

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

Siehe auch IQWiG, 2017 [18].

##### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23.06.2017):**

Skilarence® wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen.

##### Patientenpopulation A

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, Arzneimitteltherapie benötigen, ist:

- Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Secukinumab

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

##### Patientenpopulation B

##### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder orale PUVA1 (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, ist:

- Adalimumab oder Infliximab oder Secukinumab oder Ustekinumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1 Seit September 2017 sind in Deutschland alle Fertigarzneimittel mit einem Psoralen-Derivat, die die Anwendung einer oralen PUVA-Therapie ermöglichen, außer Vertrieb gemeldet. Dennoch sind Patienten, die auf eine orale PUVA-Therapie nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber der oralen PUVA-Therapie vorliegt, vom Anwendungsgebiet der Patientenpopulation B umfasst.

---

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

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brodalumab

Siehe auch IQWiG, 2017[16,17]

**Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17.07.2017):**

Kyntheum® ist angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie in Frage kommt.

Patientenpopulation A**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Brodalumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, ist:

- Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (NB1-UV-B, Photosoletherapie) oder Secukinumab

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Fumarsäureester:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Patientenpopulation B**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Brodalumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA2 (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, ist:

- Adalimumab oder Infliximab oder Secukinumab oder Ustekinumab

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ustekinumab:**

Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

<sup>1)</sup> 1 Schmalband-UVB (311 nm)

<sup>2)</sup> 2 Seit September 2017 sind in Deutschland alle Fertigarzneimittel mit einem Psoralen-Derivat, die die Anwendung einer oralen PUVA-Therapie ermöglichen, außer Vertrieb gemeldet. Dennoch sind Patienten, die auf eine orale PUVA-Therapie nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber der oralen PUVA-Therapie vorliegt, vom Anwendungsgebiet der Patientenpopulation B umfasst.

---

**IQWiG, 2018 [19].**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (27.02.2018).

Guselkumab (Plaque Psoriasis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-60.

**Fragestellung/Ziele:**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Guselkumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
A	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt <sup>b</sup>	Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Fototherapie (Balneofototherapie, orale PUVA, NB-UVB) oder Secukinumab <sup>c</sup>
B	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt	Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab <sup>c</sup>

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.

b: Die Population beinhaltet alle Patientinnen und Patienten des zugelassenen Anwendungsgebiets, außer die in Fragestellung B

genannten Patientinnen und Patienten.

c: Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen. Die Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollte den Empfehlungen der maßgeblichen Fachinformation entsprechen. Es soll ein dosisfairer Vergleich unter Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) vorgenommen werden. Voraussetzung ist, dass für die behandelten Patientinnen und Patienten eine alleinige topische Therapie nicht ausreichend ist.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband Ultraviolett B-Licht (311 nm);

PUVA: Psoralen und Ultraviolett A-Licht; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Population: Für beide Fragestellungen wurden in die Studien Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eingeschlossen.

### **Ergebnis /Fazit:**

Ergebnisse für Fragestellung A: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die eine systemische Therapie infrage kommt

### **Mortalität**

#### *Gesamtmortalität*

Bis zur Woche 24 trat in der Studie POLARIS kein Todesfall auf. Es ergibt sich für die Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Morbidität**

#### *Remission (PASI 100)*

Für den Endpunkt Remission, erhoben mit dem PASI 100, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester. Für diesen Endpunkt liegt zwar ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Unter Berücksichtigung der Größe des beobachteten Effekts wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass der Effekt, auch in seinem Ausmaß, allein auf eine systematische Verzerrung zurückzuführen ist. Insgesamt ergibt sich deshalb ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester für den Endpunkt Remission (PASI 100).

#### *Patientenberichtete Symptomatik (Psoriasis Symptom and Sign Diary [PSSD])*

Für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (PSSD) legt der pU keine Daten vor. Auch in den Studienunterlagen fehlen unerklärt die Ergebnisse zu diesem Endpunkt. Es ergibt sich für die patientenberichtete Symptomatik (PSSD) kein Anhaltspunkt für

### *Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (Scalp-specific Investigator's Global Assessment [ss-IGA 0])*

Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) legt der pU keine Daten vor. Auch in den Studienunterlagen fehlen unerklärt die Ergebnisse zu diesem Endpunkt. Es ergibt sich für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (ss-IGA 0) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### *DLQI (0 oder 1)*

Für den DLQI (0 oder 1) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester. Es ergibt sich unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester.

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

Für den SF-36 werden der körperliche Summenwert (Physical Component Summary [PCS]) und der psychische Summenwert (Mental Component Summary [MCS]) einzeln betrachtet. Berücksichtigt wird jeweils die Mittelwertdifferenz der Änderung von Studienbeginn bis Behandlungswoche 24.

Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen zeigt sich für den MCS kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester, ein Zusatznutzen ist damit für den MCS nicht belegt.

Für den PCS hingegen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester. Das Konfidenzintervall für die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) liegt dabei vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2]. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials ergibt sich für den PCS ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester.

### **Nebenwirkungen**

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)*

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für SUEs kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Abbruch wegen UEs*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester. Auch für diesen Endpunkt liegt zwar ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Unter Berücksichtigung der Größe des beobachteten Effekts wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass der Effekt, auch in seinem Ausmaß, allein auf eine systematische Verzerrung zurückzuführen ist. Insgesamt ergibt sich deshalb für Abbruch wegen UEs ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Guselkumab im Vergleich zu Fumarsäureester.

**Ergebnisse für Fragestellung B:** erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf andere systemische Therapien unzureichend angesprochen haben oder für die diese nicht infrage kommen

## **Mortalität**

### *Gesamtmortalität*

Bis zur Behandlungswoche 24 traten in den Studien VOYAGE 1 und VOYAGE 2 keine Todesfälle auf. Es ergibt sich für die Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### *Morbidität*

#### *Remission (PASI 100)*

Bei dem Endpunkt Remission, ermittelt über PASI 100, zeigt sich in der Metaanalyse der Studien sowohl beim Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Woche 24 eine Remission erreichen, als auch bei der Auswertung der Zeit bis zur Remission jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Guselkumab.

Angesichts der reduzierten Aussagesicherheit der Ergebnisse ergibt sich für die Remission (PASI 100) für beide Auswertungen jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab.

#### *Patientenberichtete Symptomatik (PSSD)*

Für den PSSD wird jeweils der Symptom Score 0 und der Sign Score 0 einzeln betrachtet. Berücksichtigt werden sowohl die Anteile der Patientinnen und Patienten mit Symptom beziehungsweise Sign Score von 0 zu Woche 24 als auch die Zeit bis zum Erreichen eines Symptoms beziehungsweise Sign Scores von 0. Dabei ergeben sich für den Symptom Score 0 und den Sign Score 0 für beide Auswertungen in der Metaanalyse statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Guselkumab. [...]

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### *DLQI (0 oder 1)*

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den DLQI ergibt sich in der Metaanalyse der Studien sowohl für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 als auch für die Zeit bis zum Erreichen eines DLQI von 0 oder 1 jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Guselkumab.

### *SF-36*

Für den SF-36 werden der PCS und der MCS einzeln betrachtet. Berücksichtigt wird dabei jeweils die Mittelwertdifferenz der Änderung von Studienbeginn bis Woche 24 der Studie VOYAGE 2. In der Studie VOYAGE 1 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität über den SF-36 nicht erhoben. Zwar zeigt sich sowohl für die Mittelwertdifferenz des PCS als auch des MCS ein statistisch signifikanter Unterschied. Das Konfidenzintervall für die SMD liegt jedoch jeweils nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs  $[-0,2; 0,2]$ . Damit lässt sich jeweils nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich für den SF-36 kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt.

## **Nebenwirkungen**

### *SUEs und Abbruch wegen UEs*

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigen sich in der Metaanalyse der Studien jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Folglich ergibt sich für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Guselkumab im Vergleich zu Adalimumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

### Guselkumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
A	<p>erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt<sup>b</sup></p>	<p><b>Fumarsäureester</b> oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Fototherapie (Balneofototherapie, orale PUVA, NB-UVB) oder Secukinumab<sup>c</sup></p>	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
B	<p>erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine</p>	<p><b>Adalimumab</b> oder Infliximab oder Ustekinumab oder Secukinumab<sup>c</sup></p>	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen



	Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt		
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen</p> <p>der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Die Population beinhaltet alle Patientinnen und Patienten des zugelassenen Anwendungsgebiets, außer die in Fragestellung B genannten Patientinnen und Patienten.</p> <p>c: Die Dosierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollte den Empfehlungen der maßgeblichen Fachinformation entsprechen. Es soll ein dosisfairer Vergleich unter Ausreizung der zulassungskonformen Dosierung (sofern verträglich) vorgenommen werden. Voraussetzung ist, dass für die behandelten Patientinnen und Patienten eine alleinige topische Therapie nicht ausreichend ist.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NB-UVB: Schmalband Ultraviolett B-Licht (311 nm); PUVA: Psoralen und Ultraviolett A-Licht; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

---

### **G-BA, 2017 [11].**

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

Siehe auch IQWiG, 2017 [20,21].

#### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. April 2016):**

Taltz® ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

#### Patientenpopulation A

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ixekizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, ist:

- Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie<sup>1</sup>, orale PUVA, NB2-UV-B)

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Fumarsäureester:**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

##### Patientenpopulation B

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ixekizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt, ist:

- Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ustekinumab:**

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

---

#### **G-BA, 2017 [12].**

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

Siehe auch IQWiG, 2017 [24,25].

##### a) Patientenpopulation A

**Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Secukinumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, ist:**

- Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie<sup>1</sup>, orale PUVA, NB2-UV-B)

Die jeweilige Zulassung der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Fumarsäureester:**

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

---

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

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Apremilast

#### **Zugelassenes Anwendungsgebiet:**

Otezla ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben.

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischen Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben, ist:

- Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab“

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

**G-BA, 2015 [13].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab

Siehe auch IQWiG, 2015 [22,23].

**Zugelassenes Anwendungsgebiet:**

Secukinumab (Cosentyx®) ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

a) Patientenpopulation A: Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische und/oder Phototherapie geeignet sind.

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:** eine patientenindividuell optimierte Standardtherapie unter Berücksichtigung von:

- Fumarsäureestern oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Phototherapie (Balneophototherapie, orale PUVA, NB1-UV-B)

Der jeweilige Zulassungsstatus der Arzneimittel ist zu berücksichtigen.

→ **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Methotrexat:** Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patientenpopulation B: Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA (Psoralen und Ultraviolett A-Licht) nur unzureichend angesprochen haben, oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien vorliegt.

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Adalimumab oder Infliximab oder Ustekinumab

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ustekinumab:**

Patienten mit einer Biologika-Vorbehandlung: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Patienten ohne eine Biologika-Vorbehandlung: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

---

**G-BA, 2008 [14].**

Zusammenfassende Dokumentation zum Beratungsverfahren des Unterausschusses „Ärztliche Behandlung des Gemeinsamen Bundesausschusses.“

**G-BA, 2010 [7].**

Asynchrone Photosoletherapie im Vollbad.

Siehe auch IQWiG, 2006 [15].

Unter Balneophototherapie versteht man in Deutschland die Kombination aus einem Bad in verschiedenen Medien und einer UV-Lichttherapie. Es gibt grundsätzlich zwei Typen von Balneophototherapie:

- asynchrone Balneophototherapie: zuerst Bad, anschließend Bestrahlung und
- synchrone Balneophototherapie: Bestrahlung während des Bades.

Die asynchrone Balneophototherapie wiederum kommt in zwei Formen vor:

- Bade-PUVA: Das Bad enthält einen Psoralenzusatz (8-Methoxypsoralen, kurz: 8-MOP oder Trioxsalen [Trimethylpsoralen, kurz: TMP] in alkoholischer Lösung), die anschließende Bestrahlung erfolgt mit UVA-Licht.
- asynchrone Photosoletherapie: Das Bad ist mit Sole (10 %ig bei atopischer Dermatitis bis zu 25 %ig bei Psoriasis vulgaris) angereichert, die anschließende Bestrahlung erfolgt in der Regel mit UVB (Ultraviolettstrahlung-B)-Licht. Bei der asynchronen Balneophototherapie wird bei Verwendung 25 %iger Solelösung aus technischen Gründen erst Leitungswasser in die Wanne eingelassen, eine Folie auf das Wasser gelegt und danach die 25 %ige Sole aufgegossen, in der der Patient dann badet.

Die synchrone Balneophototherapie spielt in der Praxis nur in Form der „TOMESA-Therapie“ eine Rolle in der Versorgung. Bei der TOMESA-Therapie werden die Patienten während des Bades in Totes-See-Salzwasser mit UV-Licht bestrahlt. Totes-See-Salzwasser enthält im Gegensatz zu einer üblichen Salzlösung einen hohen Anteil an Magnesium- und Kalziumionen.

Fazit: Psoriasis vulgaris

Bade-PUVA

Das IQWiG kam zu folgendem Fazit: „Die asynchrone Bade-PUVA hat einen Zusatznutzen gegenüber der trockenen UVB-Therapie beziehungsweise Leitungswasser plus UVB im Hinblick auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes und eine Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden. Diese Aussage gilt nur für eine Mischung der zur Anwendung kommenden UVB-Spektren bei den Vergleichsinterventionen. (...). Für die Bade-PUVA gibt es Hinweise auf einen Zusatznutzen gegenüber der asynchronen Photosoletherapie (Sole + UVB) im Hinblick auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes und eine Reduktion der unerwünschten Wirkungen/Folgeschäden. Diese Aussage gilt nur für eine Mischung der zur Anwendung kommenden UVB-Spektren bei der Vergleichsintervention (...). Für die Bade-

PUVA besteht gegenüber der oralen PUVA ein geringeres Schadenspotenzial bezogen auf akute Nebenwirkungen (Übelkeit und Erbrechen). Es finden sich schwache Hinweise auf ein vermindertes Schadenspotenzial bezogen auf langfristige Folgeschäden (Plattenepithelkarzinome der Haut). Der Behandlungsaufwand ist prozedural bedingt geringer. Ein gleichwertiger Nutzen der asynchronen Bade-PUVA im Hinblick auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes ist allerdings weder belegt noch ausgeschlossen.“

- Die Themengruppe Balneophototherapie des G-BA schloss sich dem Fazit des IQWiG zur Bade-PUVA-Therapie bei Psoriasis vulgaris an. Der Nutzen wurde auf der Basis des IQWiG-Berichtes als belegt angesehen.

#### Asynchrone Photo-Sole-Therapie:

Das IQWiG kam zu folgendem Fazit: „Die asynchrone Photosoletherapie (Sole plus UVB) hat einen Zusatznutzen gegenüber der trockenen UVB-Therapie (und auch Leitungswasser plus UVB) bezogen auf die Besserung des Hautbeschwerdebildes.“

- Die Themengruppe schloss sich dem Fazit des IQWiG zur asynchronen Photosoletherapie bei Psoriasis vulgaris an. Der Nutzen wurde auf der Basis des IQWiG-Berichts als belegt angesehen.

#### Synchrone Balneophototherapie (TOMESA-Verfahren):

Das IQWiG kam zu folgendem Fazit: „Für die synchrone Balneophototherapie (TOMESA-Verfahren) zeigt sich bei der Indikation Psoriasis vulgaris ein Zusatznutzen gegenüber der trockenen UVB-Therapie im Hinblick auf die Reduktion des Hautbeschwerdebildes und eingeschränkt auch für das Therapieziel krankheitsbezogene Lebensqualität.“

- Die Themengruppe schloss sich dem Fazit des IQWiG zur synchronen Balneophototherapie bei Psoriasis vulgaris an. Der Nutzen wurde auf der Basis des IQWiG-Berichtes als belegt angesehen.

In dem Abschlussbericht des G-BA (2010) [9] erfolgte eine Anpassung des Beschlusses:

- „Für die Indikationen der mittelschweren und schweren Psoriasis vulgaris kann die Balneophototherapie auf Basis der vorliegenden Richtlinie zukünftig als asynchrone Photosoletherapie sowohl in Form eines Folienbades als auch eines Vollbades im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung erbracht werden. Die bereits in der Richtlinie beschriebenen anderen Behandlungsformen bleiben von diesem Beschluss unberührt.“

Der Zusammenfassende Bericht des Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung" des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Beratungen des Jahres 1999 zur Bewertung der Balneophototherapie gemäß §135 Abs.1 SGB V wurde aufgrund des Umfangs der vorliegenden Evidenzsynopse hier nicht explizit dargestellt. Der Abschlussbericht befasste sich mit der ambulanten Balneophototherapie in Form der Nicht-synchronen Photosoletherapie bzw. der Bade-PUVA bei schwerer Psoriasis [2].

## **3.2 Cochrane Reviews**

Zur Fragestellung wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

### 3.3 Systematische Reviews

---

**Sawyer L et al., 2017 [34].**

The comparative efficacy of brodalumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic literature review and network meta-analysis

#### **Fragestellung**

To evaluate the relative efficacy of brodalumab compared with approved biologic therapies and apremilast for moderate-to-severe psoriasis.

#### **Methodik**

##### Population:

- adult patients with moderate-to severe chronic plaque-type psoriasis.

##### Intervention:

- adalimumab, apremilast, brodalumab, etanercept, infliximab, ixekizumab, secukinumab, and ustekinumab

##### Komparator:

- any comparator, including placebo and unlicensed doses of biological and non-biological systemic therapies

##### Endpunkte:

- The outcome of interest was the proportion of patients achieving 50, 75, 90, and 100% improvements in PASI score at the end of the induction period (PASI 50, PASI 75, PASI 90, and PASI 100)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- 08/2016

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- The methodological quality of included studies was assessed and documented using the concise critical appraisal checklists provided by NICE in the Single Technology Appraisal user guide

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 62 (54 RCTs)

##### Qualität der Studien:

- k.A.



---

**Jabbar-Lopez ZK et al., 2017 [26].****Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis****Fragestellung**

We conducted a systematic review to examine the efficacy and tolerability of biologic therapies for psoriasis in accordance with the PRISMA-NMA statement.

**Methodik**Population:

- patients with moderate-severe chronic plaque psoriasis

Intervention:

- adalimumab, etanercept, infliximab, ixekizumab, ustekinumab, and secukinumab

Komparator:

- any of the listed biologic therapies above, placebo or methotrexate

Endpunkte:

- clear/nearly clear (minimal residual activity/PASI > 90/0 or 1 on physician's global assessment) and mean change in DLQI. PASI 75 was considered "important" rather than "critical." The primary safety outcome was tolerability, measured by withdrawal due to adverse events, and this was also considered "important."

Recherche/Suchzeitraum:

- siehe Appendix 3

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

**Ergebnisse**Anzahl eingeschlossener Studien:

- 41 RCTs/20,561 patients

Qualität der Studien:

- k.A. im VT

Studienergebnisse:*Efficacy of biologic treatments at 12 to 16 weeks:*

- All biologic therapies and methotrexate had statistically significant increased odds of clear/nearly clear, PASI 75, and mean change in DLQI compared with placebo at 12 to 16 weeks

*Tolerability of biologic treatments at 12 to 16 weeks:*

- statistically significant increased odds of withdrawal due to adverse events with infliximab or ixekizumab compared with placebo



- Compared with etanercept, infliximab was associated with statistically significant increased odds of withdrawal due to adverse events.
- Ixekizumab was associated with higher odds of withdrawal compared with adalimumab, ustekinumab, and secukinumab

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

Trial performance may not equate to real-world performance, and so results need to be considered alongside real-world, long-term safety and effectiveness data. These data suggest that it is possible to discriminate between biologics to inform clinical practice and decision making.

---

### **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2017 [2]:**

Ixekizumab: Treatment of adult patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy or phototherapy

#### **Fragestellung**

To perform a systematic review of the beneficial and harmful effects of ixekizumab given by SC injection for the treatment of adult patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy or phototherapy.

#### **Methodik**

##### Population:

- Adult patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy or phototherapy

##### Intervention:

- Ixekizumab 160 mg subcutaneous (SC) injection at week 0; followed by 80 mg SC at weeks 2, 4, 6, 8, 10, and 12; followed by 80 mg SC every 4 weeks

##### Komparator:

- Traditional systemic drugs: Methotrexate, cyclosporine, acitretin, apremilast; Biologic drugs targeting TNF-alpha: Adalimumab, etanercept, infliximab; Biologic drugs targeting interleukin: Ustekinumab, secukinumab

##### Endpunkte:

- Key efficacy outcomes: Psoriasis Area and Severity Index (PASI) response; Health-related quality of life and functional outcomes (e.g., Dermatology Life Quality Index [DLQI]); Physician Global Assessment (PGA)

##### Harms outcomes:

- Mortality, SAEs, AEs, WDAEs

##### Notable harms, including but not limited to:

- Infections
- injection-site reactions

- serious hypersensitivity reactions
- major cardiovascular events

Recherche/Suchzeitraum:

- search was completed on 04/2016; Update: 09/2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- k.A.

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 RCTs/ UNCOVER-1 (n = 1,296); UNCOVER-2 (n = 1,224); UNCOVER-3 (n = 1,346).

Qualität der Studien:

- k.A.

Studienergebnisse:

Physician global assessment:

- At the end of the DB induction period (week 12), the proportions of patients achieving this primary outcome were statistically significantly higher with ixekizumab compared with placebo in all three trials (P < 0.001).
- In addition, ixekizumab was also statistically significantly superior to etanercept on this same outcome after 12 weeks of treatment in UNCOVER-2 and UNCOVER-3 (P < 0.001).

Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

- At the end of the DB induction period (week 12), the proportions of patients achieving this primary outcome were statistically significantly higher with ixekizumab compared with placebo in all three trials (P < 0.001).
- In addition, ixekizumab was also statistically significantly superior to etanercept on this same outcome after 12 weeks of treatment in UNCOVER-2 and UNCOVER-3 (P < 0.001).

Health-Related Quality of Life and Functional Outcomes:

- ixekizumab was associated with a statistically significant and clinically meaningful benefit on HRQoL and function compared with placebo, as measured by the change from baseline in DLQI total score and SF-36 physical and mental component summary scores at week 12 (P < 0.001 for all analyses).
- In addition, results from UNCOVER-2 and UNCOVER-3 indicated that ixekizumab was statistically significantly superior to etanercept, as measured by the change from baseline in DLQI total score (P < 0.001) and SF-36 mental summary score (P ≤ 0.002); ixekizumab was also associated with an increased change from baseline in the SF-36 physical component summary score compared with etanercept, but statistical significance was reached only in UNCOVER-2 (P < 0.001).

	UNCOVER-1		UNCOVER-2			UNCOVER-3		
	Ixekizumab n = 433	PL n = 431	Ixekizumab n = 351	PL n = 168	Etanercept n = 358	Ixekizumab n = 385	PL n = 193	Etanercept n = 382
<b>Co-Primary Outcomes in the Included Studies</b>								
<b>Proportions of Patients with sPGA Score of 0 or 1 at Week 12 (≥ 2-Point Improvement from Baseline)</b>								
n (%)	354 (82)	14 (3)	292 (83)	4 (2)	129 (36)	310 (81)	13 (7)	159 (42)
P value vs. PL	P < 0.001		P < 0.001			P < 0.001		
P value vs. ETA	—		P < 0.001			P < 0.001		
<b>Non-Inferiority and Superiority Analyses to Etanercept — Fixed Margin<sup>a</sup></b>								
Difference	—		47%			39%		
2-sided 97.5% CI	—		(40% to 54%)			(32% to 46%)		
<b>Proportions of Patients Achieving ≥ PASI 75 at Week 12</b>								
n (%)	386 (89)	17 (4)	315 (90)	4 (2)	149 (42)	336 (87)	14 (7)	204 (53)

	UNCOVER-1		UNCOVER-2			UNCOVER-3		
	Ixekizumab n = 433	PL n = 431	Ixekizumab n = 351	PL n = 168	Etanercept n = 358	Ixekizumab n = 385	PL n = 193	Etanercept n = 382
P value vs. PL	P < 0.001		P < 0.001			P < 0.001		
P value vs. ETA	—		P < 0.001			P < 0.001		
<b>Non-Inferiority and Superiority Analyses to Etanercept — Fixed Margin<sup>a</sup></b>								
Difference	—		48%			34%		
2-sided 97.5% CI	—		(41% to 55%)			(27% to 41%)		
<b>Health-Related Quality of Life and Functional Outcomes</b>								
<b>DLQI Total Score</b>								
<i>Baseline Values</i>								
Mean (SD)	13 (7.0)	13 (7.1)	12 (6.9)	13 (7.2)	13 (7.0)	12 (6.9)	13 (7.0)	12 (6.8)
<i>Change from Baseline at Week 12</i>								
LS mean (SE)	-11 (0.3)	-1 (0.3)	-10 (0.3)	-2 (0.4)	-8 (0.3)	-10 (0.2)	-2 (0.3)	-8 (0.2)
Difference vs. PL (95% CI); P value	-10 (-11 to -9); P < 0.001		-8 (-9 to -8); P < 0.001			-8 (-9 to -8); P < 0.001		
Difference vs. ETA (95% CI); P value	—		-3 (-3 to -2); P < 0.001			-2 (-3 to -2); P < 0.001		
<b>SF-36 Physical Summary Score</b>								
<i>Baseline Values</i>								
Mean (SD)	47 (9.1)	47 (9.8)	48 (9.0)	48 (9.5)	48 (9.1)	48 (8.8)	47 (9.5)	49 (8.5)
<i>Change from Baseline at Week 12</i>								
LS mean (SE)	4.3 (0.38)	-0.2 (0.40)	3.8 (0.36)	-0.4 (0.51)	2.5 (0.36)	4.1 (0.35)	-0.3 (0.50)	3.1 (0.35)
P value vs. PL	P < 0.001		P < 0.001			P < 0.001		
P value vs. ETA	—		P = 0.013			P = 0.093		
<b>SF-36 Mental Summary Score</b>								
<i>Baseline Values</i>								
Mean (SD)	48 (11.5)	49 (11.2)	48 (11.7)	48 (10.6)	49 (10.7)	48 (11.4)	47 (11.6)	48 (11.7)
<i>Change from Baseline at Week 12</i>								
LS mean (SE)	4.2 (0.44)	0.7 (0.46)	4.5 (0.40)	-0.1 (0.58)	2.5 (0.40)	4.3 (0.40)	1.1 (0.57)	2.6 (0.40)
P value vs. PL	P < 0.001		P < 0.001			P < 0.001		
P value vs. ETA	—		P < 0.001			P = 0.002		

I = confidence interval; ETA = etanercept; LS = least squares; PL = placebo; SE = standard error; vs. = versus. Note: The ITT population is reported. <sup>a</sup> Non-inferiority margin = -12%; superiority margin = 0%.

### 3.7.1 Adverse events

- After 12 weeks of treatment, the proportions of patients receiving ixekizumab and experiencing AEs were higher than those in patients receiving placebo in UNCOVER-1, UNCOVER-2, and UNCOVER-3.

- However, the proportions of patients with AEs were similar between patients receiving ixekizumab and those receiving etanercept in UNCOVER-2 and UNCOVER-3.
- The most common AEs reported with ixekizumab across the included studies (< 12% in each treatment group) included nasopharyngitis, injection-site reaction, upper respiratory tract infection, headache, and injection-site erythema.

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

The results of three DB RCTs — UNCOVER-1, UNCOVER-2, and UNCOVER-3 — are consistent with the conclusion that ixekizumab is superior to placebo in allowing patients with moderate to severe plaque psoriasis to achieve at least a two-point improvement in the static PGA with achievement of a score of 0 or 1, and at least a PASI 75 score after 12 weeks of treatment. Ixekizumab was associated with statistically significant and clinically meaningful improvements in HRQoL and function compared with placebo and etanercept in each of the three included studies, based on the DLQI. Overall, similar findings were observed for the effects of ixekizumab on HRQoL using the SF-36. The results of UNCOVER-2 and UNCOVER-3 demonstrated that ixekizumab is superior to etanercept for the aforementioned outcomes. The safety profile of ixekizumab is similar to that of etanercept, and ixekizumab was not associated with any major harms at week 12 in the overall population or at week 60 in a small population consisting of patients who were ixekizumab responders at week 12.

---

### **De Carvalho AV et al., 2017 [3].**

Efficacy of Immunobiologic and Small Molecule Inhibitor Drugs for Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials

#### **Fragestellung**

What is the efficacy, measured by the improvement of 75% over baseline Psoriasis Area and Severity Index (PASI), of biologic and small molecule inhibitor drugs for moderate to severe psoriasis patients when compared to placebo?

#### **Methodik**

##### Population:

- moderate to severe psoriasis patients

##### Intervention:

- biologic and small molecule inhibitor drugs

##### Komparator:

- nicht präspezifiziert

##### Endpunkt:

- PASI 75

##### Recherche/Suchzeitraum:

- 07/2016

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- This systematic review and meta-analysis was conducted using the recommendations of the Cochrane Initiative, and reported using the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement.
- Heterogenitätsanalysen: assessed using the Q-test and I<sup>2</sup>, a random-effects model used
- Publication bias: funnel plot and Egger's test used

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 40/22 884 (providing 56 comparisons of 11 different interventions)

##### Qualität der Studien:

- Risk of bias assessment showed a small percentage of high risk of bias categorization among the included studies.
- On the other hand, 50% of the studies did not explicitly disclose the random sequence generation or allocation concealment (selection bias) well enough, although being categorized as having an unclear risk of bias.

##### Studienergebnisse:

- medications studied: adalimumab, apremilast, brodalumab, etanercept, infliximab, ixekizumab, secukinumab, tofacitinib and ustekinumab
- 6 studies used a 10-week endpoint, 6 used a 16-week endpoint, and 28 used a 12-week endpoint
- primary endpoints for outcomes assessment were correlated with the induction period of the drugs and can be considered short-term therapy
- all studies shared similar inclusion criteria and baseline characteristics
- risk of bias assessment showed that high risk of bias was low among the studies
- The overall pooled effect favored biologics and small molecule inhibitors over placebo (risk difference [RD] 0.59, 95% confidence interval [CI] 0.58–0.60).
  - Ixekizumab at a dose of 160 mg on week 0 and then every 2 weeks (RD 0.84, 95% CI 0.81–0.88),
  - brodalumab 210 mg (RD 0.79, 95% CI 0.76–0.82),
  - infliximab 5 mg/kg (RD 0.76, 95% CI 0.73–0.79), and
  - secukinumab 300 mg (RD 0.76, 95% CI 0.71–0.81) showed a greater chance of response (PASI 75) when compared with placebo.
- Details siehe Abbildung 1 im Anhang

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

- Anti-tumor necrosis factor and anti-interleukin (IL)-12/23 have been shown to be effective in treating patients with moderate to severe psoriasis.
- Anti-IL-17 drugs showed an equal or greater chance of leading patients to a 75% improvement when compared with other biologics/small molecule inhibitors.

- Ixekizumab showed higher efficacy among FDA approved drugs when a 90 or 100% improvement over the baseline Psoriasis Area and Severity Index was analyzed.

#### *Kommentare zum Review*

- einige der untersuchten Wirkstoffe nicht (mehr) zugelassen
- Funding None.
- Conflict of interest André Vicente Esteves de Carvalho has received research support and is a speaker/advisory board program participant receiving honoraria for Abvie, Jansen, Novartis and Leo Pharma. Rodrigo Pereira Duquia, Bernardo Lessa Horta and Renan Rangel Bonamigo have no conflicts of interest.
- Head-to-head studies without a placebo arm were excluded from the analysis, and studies that evaluated the improvement of psoriatic arthritis as a primary outcome were also excluded.

---

#### **Nast A et al., 2015 [31].**

Efficacy and Safety of Systemic Long-Term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis

#### **Fragestellung**

The aim of this systematic review is to provide a comprehensive overview about evidence on the efficacy and/or safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in long-term therapy in adult patients based on randomized controlled trials (RCTs)

#### **Methodik**

##### Population:

- adults suffering from moderate-to-severe plaque-type psoriasis

##### Intervention:

- acitretin, adalimumab, apremilast, CSA, etanercept, fumaric acid ester, infliximab, MTX, secukinumab, or ustekinumab

##### Komparator:

- placebo, another included active treatment, or combination of two included treatments

##### Endpunkte:

- PASI 75 (primary), PASI 90, PGA 'clear/almost clear', reduction in mean DLQI, patients with at least one AE, patients with at least one SAE, and withdrawal due to AE

##### Recherche/Suchzeitraum:

- from inception to 01/ 2015

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- quality of evidence was assessed using GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)

- Heterogenitätsanalysen: Inconsistencies quantified using the I2 test; if heterogeneity among studies was substantial (Higgins and Green, 2011), results were not pooled but presented individually
- Publication Bias: funnel plots or statistical tests

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 25/11 279

### Qualität der Studien:

- The quality of the evidence for all results was low.

### Studienergebnisse:

- likelihood of publication bias was graded as 'undetected' for each outcome, although no analysis for asymmetry could be carried out due to the small number of included studies for each comparison
- risk of bias among the included studies partly heterogeneous, overall quality of evidence for efficacy endpoints low to high, for safety outcome moderate to low
- ten placebo-controlled trials, 11 trials with placebo and active treatment as control, and four trials with at least one active treatment as control
- study sample size varied from 48 to 1 306
- 31 % of all study subjects were female
- all included trials performed intention-to-treat analysis
- no studies available investigating fumaric acid esters and cyclosporine A (CsA) in long-term treatment
- long-term data of direct comparisons of systemic therapies of up to 24 weeks were available for etanercept, infliximab, secukinumab, methotrexate (MTX), and acitretin
- one included head-to-head trial reporting efficacy data beyond 28 weeks of treatment for the comparison with etanercept and secukinumab

**PASI 75. (siehe Anhang, Fig 2)** All biologics and apremilast showed superior efficacy compared with placebo with respect to their PASI 75 response

pooled risk ratio (RR) vs. placebo for

- infliximab: 13.07 (95% CI): 8.60, 19.87,  $I^2=0\%$ )
- secukinumab: 11.97 (95% CI: 8.83, 16.23,  $I^2=0\%$ )
- ustekinumab: 11.39 (95% CI: 8.94, 14.51,  $I^2=0\%$ ),
- adalimumab: 8.92 (95% CI: 6.33, 12.57,  $I^2=8\%$ ),
- etanercept: 8.39 (95% CI: 6.74, 10.45,  $I^2=0\%$ )
- apremilast: 5.83 (95% CI: 2.58, 13.17) with low quality of evidence.

### **PASI 90:**

comparison with placebo at weeks 24–28:

- secukinumab (RR 40.15 (95% CI: 20.97, 76.89),  $I^2=0\%$ )
- ustekinumab (RR 31.63 (95% CI: 19.43, 51.51),  $I^2=0\%$ )

- infliximab (RR 31.00 (95% CI: 13.45, 71.46),  $I^2=0\%$ )
- adalimumab (RR 23.17 (95% CI: 12.51, 42.91),  $I^2 = 0\%$ )
- etanercept (RR 19.14 (95%CI: 11.59, 31.60),  $I^2=0\%$ )
- apremilast (RR 13.00 (95% CI: 1.74, 97.25)) with low quality of evidence.

#### **PGA:**

PGA (Physician Global Assessment) 'clear/almost clear', the biologics and apremilast are superior to placebo.

- Infliximab: 13.13 (95% CI: 8.45, 20.38,  $I^2= 0$ ),
- Ustekinumab: 9.91 (95% CI: 7.76, 12.66,  $I^2=0$ ),
- Secukinumab: 9.84 (95% CI: 7.25, 13.36,  $I^2= 0\%$ ),
- Adalimumab: 8.06 (95% CI: 5.89, 11.04,  $I^2=0$ ),
- Etanercept: 7.16 (95% CI: 5.35, 9.57,  $I^2=0$ ),
- Apremilast: 5.00 (95% CI: 2.19, 11.41)
- All results have been assigned a low quality of evidence.

#### **DLQI:**

- Absolute reduction in mean DLQI with a mean difference (MD) in absolute reduction in mean DLQI:
- infliximab is statistically significantly superior to placebo in long-term treatment (high quality): 9.80 (95% CI: 8.19, 11.41),
- adalimumab 80 mg every other week (MD 5.70 (95% CI: 3.13, 8.27), moderate quality)
- adalimumab with a loading dose of 80 mg and following 40 mg every other week (MD 4.20 (95% CI: 1.54, 6.86), low quality)
- adalimumab 40 mg every other week (MD 3.30 (95% CI: 0.56, 6.04), low quality)

#### Ergebnisdarstellung

- likelihood of publication bias was graded as 'undetected' for each outcome, although no analysis for asymmetry could be carried out due to the small number of included studies for each comparison
- risk of bias among the included studies partly heterogeneous, overall quality of evidence for efficacy endpoints low to high, for safety outcome moderate to low
- ten placebo-controlled trials, 11 trials with placebo and active treatment as control, and four trials with at least one active treatment as control
- study sample size varied from 48 to 1 306
- 31 % of all study subjects were female
- all included trials performed intention-to-treat analysis
- no studies available investigating fumaric acid esters and cyclosporine A (CsA) in long-term treatment
- long-term data of direct comparisons of systemic therapies of up to 24 weeks were available for etanercept, infliximab, secukinumab, methotrexate (MTX), and acitretin
- one included head-to-head trial reporting efficacy data beyond 28 weeks of treatment for the comparison with etanercept and secukinumab



**PASI 75. (siehe Anhang, Fig 2)** All biologics and apremilast showed superior efficacy compared with placebo with respect to their PASI 75 response

pooled risk ratio (RR) vs. placebo for

- infliximab: 13.07 (95% CI): 8.60, 19.87,  $I^2=0\%$ )
- secukinumab: 11.97 (95% CI: 8.83, 16.23,  $I^2=0\%$ )
- ustekinumab: 11.39 (95% CI: 8.94, 14.51,  $I^2=0\%$ ),
- adalimumab: 8.92 (95% CI: 6.33, 12.57,  $I^2=8\%$ ),
- etanercept: 8.39 (95% CI: 6.74, 10.45,  $I^2=0\%$ )
- apremilast: 5.83 (95% CI: 2.58, 13.17) with low quality of evidence.

#### **PASI 90:**

comparison with placebo at weeks 24–28:

- secukinumab (RR 40.15 (95% CI: 20.97, 76.89),  $I^2=0\%$ )
- ustekinumab (RR 31.63 (95% CI: 19.43, 51.51),  $I^2=0\%$ )
- infliximab (RR 31.00 (95% CI: 13.45, 71.46),  $I^2=0\%$ )
- adalimumab (RR 23.17 (95% CI: 12.51, 42.91),  $I^2 = 0\%$ )
- etanercept (RR 19.14 (95%CI: 11.59, 31.60),  $I^2=0\%$ )
- apremilast (RR 13.00 (95% CI: 1.74, 97.25)) with low quality of evidence.

#### **PGA:**

PGA (Physician Global Assessment) 'clear/almost clear', the biologics and apremilast are superior to placebo.

- Infliximab: 13.13 (95% CI: 8.45, 20.38,  $I^2= 0$ ),
- Ustekinumab: 9.91 (95% CI: 7.76, 12.66,  $I^2=0$ ),
- Secukinumab: 9.84 (95% CI: 7.25, 13.36,  $I^2= 0\%$ ),
- Adalimumab: 8.06 (95% CI: 5.89, 11.04,  $I^2=0$ ),
- Etanercept: 7.16 (95% CI: 5.35, 9.57,  $I^2=0$ ),
- Apremilast: 5.00 (95% CI: 2.19, 11.41)

All results have been assigned a low quality of evidence.

#### **DLQI:**

*Absolute reduction in mean DLQI with a mean difference (MD) in absolute reduction in mean DLQI:*

- infliximab is statistically significantly superior to placebo in long-term treatment (high quality): 9.80 (95% CI: 8.19, 11.41),
- adalimumab 80 mg every other week (MD 5.70 (95% CI: 3.13, 8.27), moderate quality)
- adalimumab with a loading dose of 80 mg and following 40 mg every other week (MD 4.20 (95% CI: 1.54, 6.86), low quality)
- adalimumab 40 mg every other week (MD 3.30 (95% CI: 0.56, 6.04), low quality)

*Percentage reduction in mean DLQI.*

- Etanercept 50 mg twice weekly (b.i.w.) superior vs placebo in longterm treatment with an MD 57.00 (95% CI: 38.52, 75.48, high quality)

## Safety

### Patients with at least one AE

- No differences were found between adalimumab and placebo and between infliximab and placebo

### Patients with at least one SAE

- Compared with placebo, no differences in the risks of SAE were shown for adalimumab, etanercept 50 mg once weekly (q.w.) and infliximab

### Withdrawal due to AE

- In comparison with placebo, no statistically significant differences in withdrawal due to AE for adalimumab, and infliximab

## Head to Head comparisons:

### Acitretin 0.4 mg kg<sup>-1</sup> once daily (q.d.) versus etanercept 25 mg b.i.w.:

- no statistically significant differences were found between acitretin and etanercept with respect to PASI 75 and the number of patients with at least one AE

### Acitretin 0.4 mg kg<sup>-1</sup> q.d. versus combination of acitretin 0.4 mg kg<sup>-1</sup> q.d. and etanercept 25 mg q.w.:

- No differences were found between acitretin monotherapy and acitretin in combination with etanercept with respect to PASI 75 and in the number of patients with at least one AE

### Etanercept 25 mg b.i.w. versus combination of acitretin 0.4 mg kg<sup>-1</sup> q.d. and etanercept 25 mg q.w.:

- There are no differences in PASI 75 response between etanercept combined with acitretin and etanercept monotherapy after long-term treatment period. With respect to the number of patients with at least one AE, it is uncertain whether there is any difference (RR 0.28 (95% CI: 0.01, 6.38)). The quality of evidence is very low for both outcomes

### Etanercept 50 mg b.i.w. for 12 weeks followed by 50 mg kg<sup>-1</sup> q.w. versus combination of etanercept 50 mg b.i.w./q.w. and MTX 7.5–15 mg q.w.:

- statistically significant differences with a small effect were observed in favor of the combination etanercept/MTX based on PASI 75 (RR 0.78 (95% CI: 0.69, 0.88), low quality), PASI 90 (RR 0.64 (95% CI: 0.51, 0.78), moderate quality), and PGA 'clear/almost clear' (RR 0.76 (95% CI: 0.66, 0.88), low quality). In contrast, a slightly increased risk for the occurrence of at least one AE was seen with the combination (RR 0.80 (95% CI: 0.70, 0.91), moderate quality), no statistically significant difference was found for the number of patients with at least one SAE

### Etanercept 50 mg b.i.w. versus infliximab 5mg kg<sup>-1</sup>:

- After long-term treatment, etanercept was inferior to infliximab based on PASI 75 (RR 0.48 (95% CI: 0.26, 0.89), moderate quality)

### Etanercept 50 mg b.i.w./q.w. versus secukinumab 150–300 mg monthly.:

- small statistically significant differences in favor of secukinumab 150 mg based on PASI 75 (RR 0.80 (95% CI: 0.72, 0.89), moderate quality), PASI 90 (RR 0.67 (95% CI: 0.57, 0.79), high quality), and PGA 'clear/almost clear' (RR 0.74 (95% CI: 0.64, 0.86), moderate quality)
- Secukinumab 300 mg is superior to etanercept based on PASI 75 (RR 0.72 (95% CI: 0.65, 0.79), moderate quality), PASI 90 (RR 0.54 (95% CI: 0.46, 0.63), high quality), and PGA 'clear/almost clear' (RR 0.61 (95% CI: 0.53, 0.69), high quality) (Langley et al., 2014).

#### MTX 15–20 mg q.w. versus infliximab 5mg kg<sup>-1</sup>:

- MTX is inferior to infliximab in long-term treatment based on PASI 75 (RR 0.40 (95% CI: 0.33, 0.49)), PASI 90 (RR 0.29 (95% CI: 0.21, 0.41)), and PGA 'clear/almost clear' (RR 0.38 (95% CI: 0.31, 0.48), moderate quality for all outcomes)
- With respect to quality of life, MTX and infliximab showed a percentage reduction in DLQI of 62% and 84%, respectively.

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

- From the available evidence, infliximab, secukinumab, and ustekinumab are the most efficacious long-term treatments. Data on conventionals are insufficient.
- Based on low quality of evidence, all biologics and apremilast have been shown to be clinically effective in long-term therapy compared with placebo. Patient relevant outcomes support this finding with high to low quality of evidence. With respect to the addressed safety outcomes, none of the results showed a statistically significant difference for adalimumab, etanercept, or infliximab compared with placebo. However, a trend of a less favorable safety profile of infliximab over placebo can be assumed from these data.
- For secukinumab, ustekinumab, and apremilast, no data for the selected safety outcomes were available.
- Head-to-head trials allow a much better direct comparison of efficacy and safety. However, the number of direct longterm comparisons is limited. With respect to efficacy, based on PASI 75, superiority of secukinumab over etanercept, of infliximab over MTX (dosages of 15–20 mg), and of infliximab over etanercept was shown in head-to-head trials of at least 24 weeks (moderate quality of evidence).
- In head-to-head comparisons, the combination of etanercept plus methotrexate has been found to be superior to etanercept monotherapy with a low to moderate quality of evidence. This effect was accompanied by a slight increase in AEs. Acitretin as a combination partner to etanercept low dose was shown to have some dose sparing potential compared with monotherapy with high-dose etanercept.

#### *Kommentare zum Review*

- Nast has received honoraria for CME certified educational talks that received direct or indirect sponsoring from Abbott (now AbbVie) and Pfizer. The Division of Evidence-Based Medicine has received research grants from Pfizer. No other disclosures were reported.
- This review was accomplished during the update of the European psoriasis guidelines, which was supported financially by the European Dermatology Forum (EDF). There was

no funding for the work on this manuscript itself. The EDF had no role in design and conduct of the study.

- Großteil der Studien stoppten Placeboarm nach Induktionsphase (16 Wochen). 3 Studien lieferten Daten zu Patienten unter Placebo bis zu Woche 24, die dann als Vergleich für alle aktiven Substanzen herangezogen wurden (Imputation der Placebodaten in Großteil der Studien durch Ersetzen der „fehlenden“ Werte durch das mittlere Ansprechen in den Placeboarmen der 3 relevanten Studien).
- Das Verzerrungspotential ist dadurch groß, da keine echte Randomisierung gegeben ist.

---

**Liu Y et al., 2014 [27].**

Therapeutic effect and safety of ustekinumab for plaque psoriasis: a meta-analysis

**Fragestellung**

To evaluate the efficacy and safety of ustekinumab in the therapy of plaque psoriasis.

**Methodik**Population:

- patients with plaque psoriasis

Intervention:

- ustekinumab

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- Primärer Endpunkt: PASI 75 response rate at the week 12
- sekundärer Endpunkt: adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- bis 11/2013 in Cochrane Central Register of controlled trials, MEDLINE, PubMed

Qualitätsbewertung der Studien:

- assessed by the Jadad scale
- Heterogenitätsanalysen: assessed using Chi-square ( $\chi^2$ ) test with significance level set at  $P < 0.1$ , meta-analysis done using fixed or random effect model
- Publication Bias: Funnel graph

**Ergebnisse**Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 studies (ustekinumab: n = 1012 patients; placebo: n = 985 patients)

Qualität der Studien:

- only high quality studies (Jadad score 5) included

### Studienergebnisse:

- no significant differences of the baseline comparison before treatment including number of cases, age, sex distribution, duration of psoriasis, average PASI score, proportion of psoriatic arthritis (P=0.528, 0.670, 0.283, 0.574, 0.117, 0.872 respectively, all P>0.05).

### Ustekinumab 45 mg vs. placebo (6 studies):

- using a random-effect model (I<sup>2</sup> = 57%, p = 0.04)
- RR = 13.76 and 95% CI [8.37, 22.60]
- ustekinumab 45 mg group could get better therapeutic effect compared with the placebo group (P<0.00001)

Quellen:

7. Igarashi A, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: Long-term results from a phase 2/3 clinical trial. J Dermatol 2012; 39: 242-52.

10. Krueger GG, et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. N Engl J Med 2007; 356: 580-92.

11. Leonardi CL, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). Lancet 2008; 371: 1665-74.

12. Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). Lancet 2008; 371: 1675-84.

13. Tsai TF, et al. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo- controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). J Dermatol Sci 2011; 63: 154-63.

14. Zhu X, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: Results from a phase 3 clinical trial (LOTUS). J Drugs Dermatol 2013; 12: 166-74.

### Adverse events:

- headache, upper respiratory tract infection, and nasopharyngitis mentioned as adverse events
- no significant differences in the adverse effects of headache (P=0.17), upper respiratory tract infection (P=0.51), nasopharyngitis (P=0.19) between ustekinumab 45 mg group and the placebo group (fixed-effect models, I<sup>2</sup> = 0%)
- infection in ustekinumab 45 mg group significantly higher than the placebo group (p = 0.02; RR = 1,02 and 95% CI [1,03 – 1,40])
- serious infection, cardiovascular events, and malignant tumors mentioned as serious adverse effects with no significant differences between the groups
- From the funnel plot, we found that there was no publication bias in the 6 randomized control trials

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

Ustekinumab is an effective and safe therapeutic method for plaque psoriasis. However, further longer time analysis of safety is needed.

### *Kommentare zum Review*

- Informationen zur Finanzierung und zu Interessenkonflikten fehlen

- Informationen zu 90mg nicht dargestellt wegen fehlender Zulassung

---

**Meng Y et al., 2014 [28].**

Systematic review and meta-analysis of ustekinumab for moderate to severe psoriasis

**Fragestellung**

To systematically evaluate the efficacy and safety of ustekinumab versus placebo for psoriasis.

**Methodik**Population:

- patients with psoriasis

Intervention:

- ustekinumab (45 and 90 mg)

Komparator:

- Exclusion criteria for controls included systemic use of corticosteroids, immunosuppressants or agents specifically targeting IL-12 or IL-23 with a withdrawal time of < 2 weeks.

Endpunkte:

- primary: Psoriasis Area and Severity Index (improvement of 50%, 75% and 90% - PASI50, PASI75 and PASI90), Physician's Global Assessment (PGA, judged as clear "no effect on the patient's life" according to the scoring system for psoriasis) and Dermatology Life Quality Index (DLQI, 0 or 1 meant no effect on the patient's life)
- secondary: adverse events (AEs), serious AEs (SAEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- from 1990 to 08/2013

Qualitätsbewertung der Studien:

- GRADE used to evaluate quality of evidence
- Heterogenitätsanalysen: evaluated with I2 statistic; values of 25%, 50% and 75% defined as low, moderate and high estimates; when significant I2 (> 50%) indicated heterogeneity between studies, the random effects model used for meta-analysis; otherwise, the fixed effects model used
- Publication Bias: Begg funnel plot and the Egger test

**Ergebnisse**Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 studies/11 381 patients

Qualität der Studien:

- Most of the included studies were of high methodological quality

- 'Randomization' was mentioned by all nine studies, all of them described the methods in detail, and there was a low risk of selection bias
- None of the studies mentioned allocation concealment
- Blinding of key study personnel (patients, investigators, assessors) was used in all studies
- Withdrawals and loss to follow-up were reported in all nine studies, and three of the trials<sup>17,19,20</sup> reported an intention-to-treat analysis

#### Studienergebnisse:

- no evidence of publication bias for the analyses of effects according to PASI, PGA and DLQI of 0 or 1

#### **Quality assessment of the included studies**

- all studies were of high methodological quality
- three of the trials reported an intention-to-treat analysis
- follow-up varied from 12 weeks to 5 years
- all studies supported by the same company (Centocor Ortho Biotech Inc.), potential risk of selective reporting bias
- no obvious imbalances in baseline data

#### **PASI50 (three studies) at the end of 12 weeks of treatment**

- no statistical heterogeneity between the studies
- PASI50 higher for both ustekinumab doses (45 and 90 mg) than for placebo (RR = 7.59, 95% CI 5.66–10.17,  $P << 0.001$ ; RR = 8.22, 95% CI 5.93–11.39,  $P << 0.001$ , respectively)
- no significant difference in PASI50 between the two doses

#### **PASI75 (five studies) at the end of 12 weeks of treatment**

- no statistical heterogeneity between the studies
- PASI75 higher for both ustekinumab doses (45 and 90 mg) than for placebo (RR = 18.28, 95% CI 12.76–26.17,  $P << 0.001$ ; RR = 20.21, 95% CI 13.85–29.49,  $P << 0.001$  respectively)
- no significant difference in PASI75 between the two doses

#### **PASI90 (three studies) at the end of 12 weeks of treatment**

- PASI90 higher for both ustekinumab doses (45 and 90 mg) than for placebo (RR = 21.51, 95% CI 10.22–45.28,  $P << 0.001$ ; RR = 18.77, 95% CI 8.38–42.04,  $P << 0.001$ , respectively)
- no significant difference in PASI90 between the two doses

#### **PGA (four studies) at the end of 12 weeks of treatment**

- no statistical heterogeneity between the studies
- PGA score higher for both ustekinumab 45 and 90 mg than for the placebo (RR = 64.90, 95% CI 18.69–225.33,  $P < 0.001$ ; RR = 85.78, 95% CI 21.35–344.63,  $P << 0.001$ ) respectively
- no significant difference in PGA between the two doses

#### **DLQI of 0 or 1 (four studies) at the end of 12 weeks of treatment**

- no statistical heterogeneity between the studies
- number of patients achieving DLQI of 0 or 1 higher for both ustekinumab 45 and 90 mg than for the placebo (RR = 12.66, 95% CI 8.86–18.10,  $P \ll 0.001$ ; RR = 12.87, 95% CI 9.01–18.40,  $P \ll 0.001$ , respectively)
- no significant difference between the two doses

#### **AEs (six studies) at the end of 12 weeks of treatment**

- no statistical heterogeneity between the studies
- AEs higher for ustekinumab 45 mg than for placebo
- included headache and back pain
- no obvious difference between the ustekinumab and placebo groups in the incidence of AEs over 5 years (one study)

#### **SAEs (six studies) at the end of 12 weeks of treatment**

- no significant difference between the ustekinumab 45 mg group and the placebo group
- no obvious difference between the ustekinumab and placebo groups in the incidence of SAEs over 5 years (one study)

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

Our results indicate that ustekinumab is safe for patients with moderate to severe plaque psoriasis over a period of 5 years, and it is effective after 12 weeks. There was no significant superiority in efficacy between the 45 mg and 90 mg doses for short-term therapy. Results of the long-term safety evaluation are consistent with short-term reports of ustekinumab safety. More long-term studies and RCTs are needed to validate these results.

#### *Kommentare zum Review*

- Zulassung empfiehlt die Dosierung von 45mg, 90mg bei Menschen ab 100kg KG möglich
- the authors declare that they have no conflicts of interest
- supported by the Funds for Guangxi Zhuang Autonomous Region Science And Technology Hall (grant no. 1140003B-86)



### 3.4 Leitlinien

---

#### **Nast A et al., 2017 [29].**

S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, Update 2017

Siehe auch Nast A et al., 2017 [30]

#### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

Allgemeines Ziel der Leitlinie ist es, Ärzten in der Praxis und Klinik eine akzeptierte, evidenzbasierte Entscheidungshilfe für die Auswahl sowie Durchführung einer geeigneten und suffizienten Therapie für Patientinnen und Patienten mit Psoriasis vulgaris zur Verfügung zu stellen. Dabei bezieht sich die Leitlinie auf die Induktionstherapie der leichten bis schweren Psoriasis vulgaris der männlichen und weiblichen Erwachsenen.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie:

Bei der Darstellung der Therapien wurde eine bewusste Beschränkung auf die aus der Sicht der Experten der Leitliniengruppe besonders relevanten Aspekte vorgenommen. Aspekte, die nicht speziell für eine bestimmte Intervention von Bedeutung sind, sondern der allgemeinen ärztlichen Sorgfaltspflicht entsprechen, wie das Prüfen von Unverträglichkeiten und Allergien gegenüber bestimmten Arzneimitteln, der Ausschluss von Gegenanzeigen u. a., wurden nicht einzeln aufgeführt, sondern als Teil der ärztlichen Sorgfaltspflicht vorausgesetzt.

Die aktuelle Fassung hat eine Gültigkeit bis zum 31. Dezember 2020.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Bis 2016
- Die aktuelle Fassung hat eine Gültigkeit bis zum 31. Dezember 2020.

##### LoE und GoR:

- Die im Text formulierten Empfehlungen werden bei ausgewählten Schlüsselempfehlungen grafisch durch die Darstellung der Stärke der Therapieempfehlung unterstützt. Zur Vereinheitlichung und Standardisierung der Empfehlungen wurden folgende Standardformulierungen verwendet:
- ↑↑ wird empfohlen (starke Empfehlung für eine Maßnahme)
- ↑ kann empfohlen werden (Empfehlung für eine Maßnahme)
- → kann erwogen werden (offene Empfehlung)
- ↓ kann nicht empfohlen werden (Empfehlung gegen eine Maßnahme)

##### Sonstige methodische Hinweise

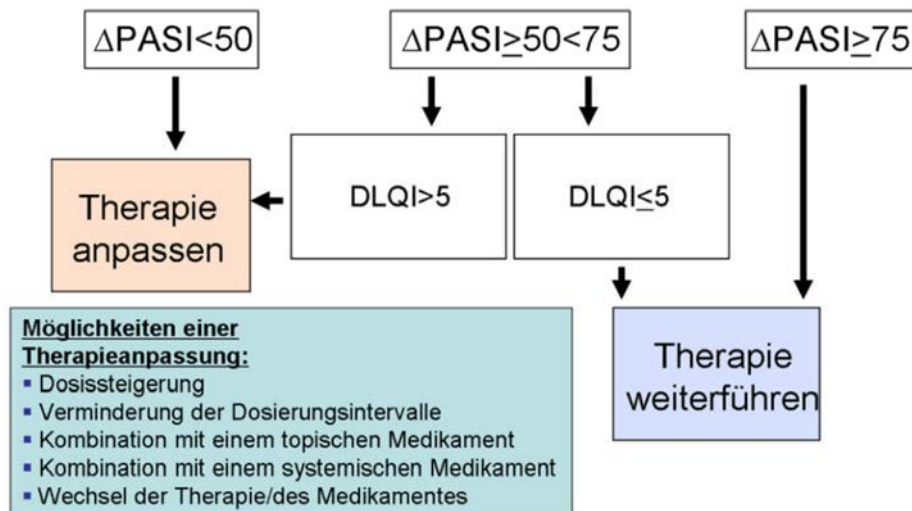
/

#### **Empfehlungen**

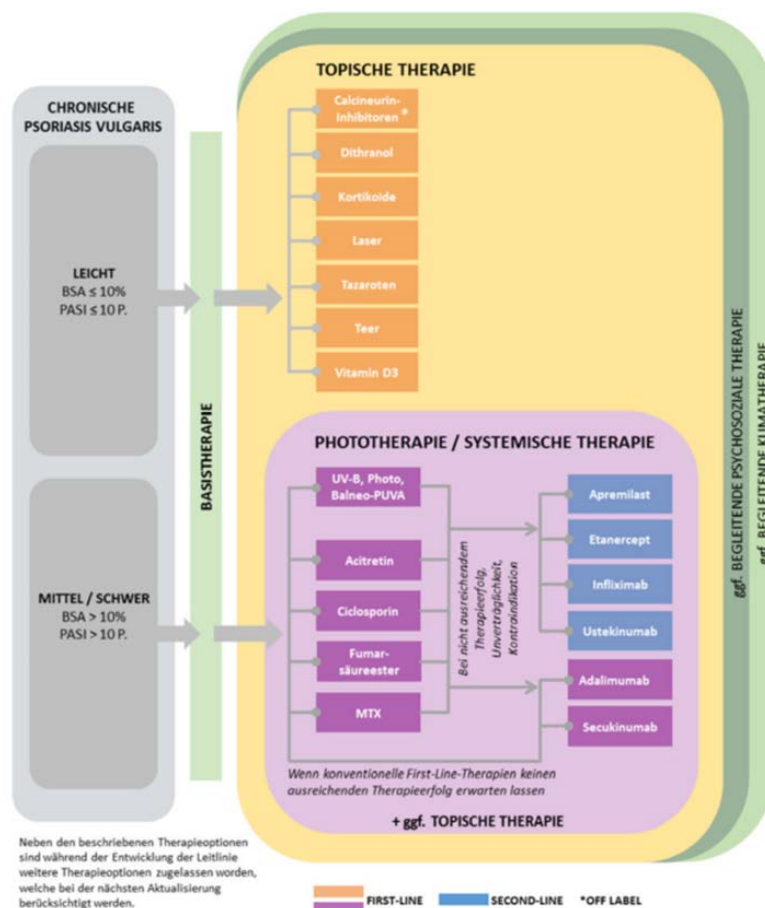
Ein klares Stufenverfahren der Therapieoptionen oder ein strikter klinischer Algorithmus können für die Behandlung der Psoriasis vulgaris derzeit nicht erstellt werden. Die Kriterien zur Auswahl der Therapie sind vielschichtig. Ein individuelles Abwägen und Gewichten

einzelner für die Therapieauswahl relevanter Aspekte muss immer vorgenommen werden. Die Entscheidung für oder gegen eine Therapie bleibt eine Einzelfallentscheidung.

Therapieziele der der Behandlung von Psoriasis:



Therapieoptionen: Übersicht der beurteilten Therapieoptionen bei der chronischen Psoriasis vulgaris (die Anordnung der Therapieoptionen ist alphabetisch und stellt keine Wertung dar)



Tabellarische Bewertung zur Einschätzung der systemischen Therapieoptionen:

Wirkstoff	Wirksamkeit <sup>1</sup>	Qualität der Evidenz nach Grade PASI 75 vs. Placebo	Sicherheit / Verträglichkeit bei Induktionstherapie*	Sicherheit / Verträglichkeit bei Erhaltungstherapie*	Praktikabilität (Patient)*	Praktikabilität (Arzt)*
Acitretin**	0/+*	Kein Vergleich verfügbar	+	+	+	++
Adalimumab	+++*	⊕⊕⊕○	++	++	+++	++
Apremilast	+	⊕⊕⊕○	++	++	+++	+++
Ciclosporin	+*	⊕⊕○○	+	+	+++	++
Etanercept	++*	⊕⊕⊕⊕	++	++	+++	++
Fumarate	+*	⊕⊕○○	+	++	++	++
Infliximab	++++	⊕⊕○○	+	++	+++	+/-
Methotrexat	+	⊕⊕○○	+	++	+++	++
Secukinumab	++++	⊕⊕⊕⊕	++	++	+++	++
Ustekinumab	+++	⊕⊕⊕○	++	++	++++	+++

<sup>3)</sup> 1 - bis ++++ - Einschätzung der Wirksamkeit unter Berücksichtigung von PASI 75 Ergebnissen

<sup>4)</sup> (Placebo und Head-to-Head Studien) sowie Experteneinschätzung

<sup>5)</sup> \* Unter Berücksichtigung von Experteneinschätzung

\*\* Für Frauen im gebärfähigen Alter wird eine Therapie mit Acitretin generell nicht empfohlen

### 4.3 Systemische Therapien

#### 4.3.1 Acitretin

Therapieempfehlungen		Konsensstärke	Kommentar
Acitretin kann zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris erwogen werden.	→	Konsens	Evidenz- und konsensusbasiert
Acitretin kann bei gebärfähigen Frauen mit Psoriasis vulgaris nicht empfohlen werden.	↓	Starker Konsens	Klinischer Konsensuspunkt

#### 4.3.2 Adalimumab

Therapieempfehlungen		Konsensstärke	Kommentar
Adalimumab wird zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen, vor allem wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten lassen, gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind.	↑↑	Starker Konsens	Evidenz- und konsensusbasiert

#### 4.3.3 Apremilast

Therapieempfehlungen		Konsens- stärke	Kommentar
Apremilast kann zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen werden, wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind.	↑	Starker Konsens	Evidenz- und konsensusbasiert

#### 4.3.4 Ciclosporin

Therapieempfehlungen		Konsens- stärke	Kommentar
Ciclosporin kann zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen werden.	↑	Starker Konsens	Evidenz- und konsensusbasiert
Eine Kombination von Ciclosporin mit topischen Präparaten zur Behandlung bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris kann empfohlen werden.	↑	Starker Konsens	Evidenz- und konsensusbasiert

#### 4.3.5 Etanercept

Therapieempfehlungen		Konsens- stärke	Kommentar
Etanercept kann in der Dosierung von 1 x 50 mg zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen werden, wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind.	↑	Konsens	Evidenz- und konsensusbasiert

#### 4.3.6 Fumarsäureester

Therapieempfehlungen		Konsens- stärke	Kommentar
Die Behandlung mit Fumarsäureestern kann als Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen werden.	↑	Starker Konsens	Evidenz- und konsensusbasiert

#### 4.3.7 Infliximab

Therapieempfehlungen		Konsensstärke	Kommentar
Infliximab wird zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen, wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind.	↑↑	Mehrheitliche Zustimmung	Evidenz- und konsensusbasiert

#### 4.3.8 Methotrexat

Therapieempfehlungen		Konsensstärke	Kommentar
MTX kann zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen werden.	↑	Starker Konsens	Evidenz- und konsensusbasiert

#### 4.3.9 Secukinumab

Therapieempfehlungen		Konsensstärke	Kommentar
Secukinumab wird zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen, vor allem wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten lassen, gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind.	↑↑	Starker Konsens	Evidenz- und konsensusbasiert

#### 4.3.10 Ustekinumab

Therapieempfehlungen		Konsensstärke	Kommentar
Ustekinumab wird zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen, wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind.	↑↑	Starker Konsens	Evidenz- und konsensusbasiert

#### 4.4 Sonstige Therapien

Die Expertengruppe sieht im Bereich der UV-Therapie, Klimatherapie, Psychosoziale Therapie sowie der topischen Therapie keine wesentlichen Änderungen seit der letzten Fassung von 2011. Publikationen, die zu wesentlichen Änderungen der Empfehlungen führen, sind aus Sicht der Expertengruppe nicht erschienen.

Die evidenzbasierten Empfehlungen der Fassung von 2011 bestehen somit fort, zum Teil erfolgte eine Umformulierung entsprechend der Standardempfehlungsformulierungen dieser Fassung soweit erforderlich.

---

## **European Dermatology Forum (EDF), 2017 [5].**

European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. Update Apremilast and Secukinumab (EDF in cooperation with EADV and IPC)

Siehe auch Dressler C et al., 2017 [4].

Methods report: European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update Apremilast and Secukinumab - EDF in cooperation with EADV and IPC

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

An update of the European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) and the International Psoriasis Council (IPC – was published in December 2015. In addition to the interventions discussed in the update, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) of the European Medicines Agency (EMA) approved apremilast and secukinumab as new treatment options for psoriasis. The European Commission granted a marketing authorization for both treatments on January 15th 2015. In February 2016, EMA also approved ixekizumab 5, which will be discussed in a further update as the expert group felt that at the time of consensus conference, expert experience with ixekizumab was still too limited to allow conclusive discussion.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie:

The methods used to develop this amendment were in accordance with those of the previously published European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris-- Update 2015.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- 02/2016

#### LoE/ GoR

- An online consensus conference was held on 02. November 2016 using the formal consensus methodology of the nominal group technique to agree upon recommendations.
- These recommendations along with their strengths are highlighted in grey boxes throughout the document. Standardized languages was used based on GRADE:
  - 1) strong recommendation for the intervention (“We recommend...” - ↑↑),
  - 2) weak recommendation for the intervention (“We suggest...” ↑),
  - 3) no recommendation (“We cannot make a recommendation with respect to....” ○),
  - 4) weak recommendation against (“We suggest against...” ↓) and
  - 5) strong recommendation against (“We recommend against...” ↓↓).

## Empfehlungen

### Apremilast

#### Therapeutic recommendations:

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We suggest apremilast as second-line medication for the induction and long-term treatment.	↑	Strong consensus	Evidence- and consensus-based

#### Therapeutic combinations:

Recommendation		Strength of consensus	Comments
Acitretin	o	Strong consensus	No evidence available
Adalimumab	o	Strong consensus	No evidence available
Ciclosporin	o	Strong consensus	No evidence available
Etanercept	o	Strong consensus	No evidence available
Fumaric acid esters	o	Strong consensus	No evidence available

Infliximab	o	Strong consensus	No evidence available
Methotrexate	o	Strong consensus	No evidence available of the clinical benefit of this association in patients with chronic plaque psoriasis. A single pharmacokinetic study showed that methotrexate and apremilast can be co-administered without any effect on the pharmacokinetic exposure of either agent.
Secukinumab	o	Strong consensus	No evidence available
Ustekinumab	o	Strong consensus	No evidence available

### Secukinumab

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend secukinumab for the induction and long-term treatment.	↑↑	Consensus	Evidence- and consensus-based
The use as first or second-line* medication should be done taking individual factors and regional regulations into account.		Consensus	
* if phototherapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated			

Therapeutic combinations:

Recommendation		Strength of consensus	Comments
Acitretin	o	Strong consensus	No evidence available
Adalimumab	↓	Strong consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Apremilast	o	Strong consensus	No evidence available
Cyclosporin	o	Strong consensus	No evidence available
Etanercept	↓	Strong consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Fumaric acid esters	o	Strong consensus	No evidence available
Infliximab	↓	Strong consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Methotrexate	↑	Strong consensus	Expert opinion: Combination used in rheumatology <sup>22</sup>
Ustekinumab	↓	Strong consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression

---

**Armstrong AW et al., 2015 [1].**

Combining biologic therapies with other systemic treatments in psoriasis: evidence-based, best-practice recommendations from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation

**Leitlinienorganisation/Fragestellung**

“To make evidence-based, best-practice recommendations regarding combining biologics with other systemic treatments, including phototherapy, oral medications, or other biologics, for psoriasis treatment.”

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie:

Grading Skala in Anlehnung an Robinson et al.: Systematic reviews: grading recommendations and evidence quality. Arch Dermatol. 2008; 144(1):97-99.

Recherche/Suchzeitraum:

- 1/01/1946 bis 18/06/2013 in MEDLINE



## LoE/GoR:

Table 1. Grading for Recommendation and Evidence<sup>a</sup>

Strength of Recommendation	Grading for Recommendation	Level of Evidence	Quality of Supporting Evidence
1	Strong recommendation; high-quality, patient-oriented evidence	A	Systematic review or meta-analysis, randomized clinical trials with consistent findings, all-or-none observational study
2A	Weak recommendation; limited-quality, patient-oriented evidence	B	Systematic review or meta-analysis of lower-quality clinical trials or studies with limitations and inconsistent findings, lower-quality clinical trial, cohort study, case-control study
2B	Weak recommendation, low-quality evidence	C	Consensus guidelines, usual practice, expert opinion, case series

**Col:** Dr Armstrong reported serving as an investigator for or consultant to AbbVie, Lilly, Janssen, Amgen, Merck, and Pfizer. Dr Bagel reported serving as a consultant, speaker, and investigator for Amgen and AbbVie. Dr Van Voorhees reported serving as an advisor for Amgen, AbbVie, Janssen, LEO Pharma, and Warner Chilcott. She reported receiving grants from Amgen and AbbVie. She reported serving as a consultant for Amgen and as a speaker for Amgen, AbbVie, and Janssen. Dr Robertson reported being employed by the National Psoriasis Foundation, which receives unrestricted financial support from companies that make products used to treat psoriasis and psoriatic arthritis, including AbbVie, Amgen, Celgene Corporation, Lilly, Galderma Laboratories, Janssen, LEO Pharma, Novartis, Pfizer Inc, and Stiefel, a GSK company. No other disclosures were reported.

## Empfehlungen

Table 2. Strength of Recommendations for the Use of Biologics in Combination With Phototherapy for Psoriasis Treatment

Agent	Strength of Recommendation	Level of Evidence	Source
Etanercept and phototherapy	2A	B	Kircik et al, <sup>21</sup> 2008; Gambichler et al, <sup>17</sup> 2011; Park et al, <sup>18</sup> 2013; De Simone et al, <sup>22</sup> 2011; Wolf et al, <sup>23</sup> 2009; Lynde et al, <sup>24</sup> 2012
Adalimumab and phototherapy	2A	B	Bagel, <sup>25</sup> 2011; Wolf et al, <sup>19</sup> 2011
Ustekinumab and phototherapy	2B	C	Wolf et al, <sup>20</sup> 2012

### Evidenzbasis

<sup>17</sup> Gambichler T et al. Etanercept plus narrowband ultraviolet B phototherapy of psoriasis is more effective than etanercept monotherapy at 6 weeks. *Br J Dermatol.* 2011;164(6):1383-1386.

<sup>18</sup> Park KK et al. A randomized, "head-to-head" pilot study comparing the effects of etanercept monotherapy vs. etanercept and narrowband ultraviolet B (NB-UVB) phototherapy in obese psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27(7):899-906.

<sup>19</sup> Wolf P et al. 311 nm Ultraviolet B–accelerated response of psoriatic lesions in adalimumab-treated patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2011;27(4):186-189.

<sup>20</sup> Wolf P et al. Treatment with 311-nm ultraviolet B enhanced response of psoriatic lesions in ustekinumab-treated patients: a randomized intraindividual trial. *Br J Dermatol.* 2012;166(1):147-153.

<sup>21</sup> Kircik L et al. UNITE Study Group. Utilization of Narrow-band Ultraviolet Light B Therapy and Etanercept for the Treatment of Psoriasis (UNITE): efficacy, safety, and patient-reported outcomes. *J Drugs Dermatol.* 2008;7(3):245-253.

<sup>22</sup> De Simone C et al. Combined treatment with etanercept 50mg once weekly and narrow-band ultraviolet B phototherapy in chronic plaque psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2011;21(4):568-572.

<sup>23</sup> Wolf P et al. Treatment with 311-nm ultraviolet B accelerates and improves the clearance of psoriatic lesions in patients treated with etanercept. *Br J Dermatol.* 2009;160(1):186-189.

<sup>24</sup> Lynde CW et al. A randomized study comparing the combination of nbUVB and etanercept to etanercept monotherapy in patients with psoriasis who do not exhibit an excellent response after 12 weeks of etanercept. *J Dermatolog Treat.* 2012;23(4):261-267.

<sup>25</sup> Bagel J. Adalimumab plus narrowband ultraviolet B light phototherapy for the treatment of moderate to severe psoriasis. *J Drugs Dermatol.* 2011;10(4):366-371.

**Table 3. Strength of Recommendations for the Use of Biologics in Combination With Traditional Oral Systemic Medications for Psoriasis Treatment**

Agent	Strength of Recommendation	Level of Evidence	Source
<b>Biologics and Methotrexate in Combination Therapy</b>			
Etanercept and methotrexate	1	A	Zachariae et al, <sup>26</sup> 2008; Gottlieb et al, <sup>27</sup> 2012; Driessen et al, <sup>29</sup> 2008
Infliximab and methotrexate	2A	B	Dalaker and Bonesrønning, <sup>28</sup> 2009; Goedkoop et al, <sup>30</sup> 2004; Kavanaugh et al, <sup>31</sup> 2007
Adalimumab and methotrexate	2B	C	De Groot et al, <sup>32</sup> 2008
<b>Biologics and Acitretin in Combination Therapy</b>			
Etanercept and acitretin	2A, etanercept plus acitretin similar efficacy to etanercept alone	B	Gisoni et al, <sup>34</sup> 2008; Smith et al, <sup>35</sup> 2008
Infliximab and acitretin	2B, favors combination	C	Smith et al, <sup>35</sup> 2008
Adalimumab and acitretin	2B, favors combination	C	Smith et al, <sup>35</sup> 2008
<b>Biologics and Cyclosporine in Combination Therapy</b>			
Etanercept and cyclosporine	2B	C	Yamauchi and Lowe, <sup>36</sup> 2006; Lee et al, <sup>37</sup> 2010
Adalimumab and cyclosporine	2B	C	Gattu et al, <sup>38</sup> 2009

### Evidenzbasis

<sup>26</sup> Zachariae C et al. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol.* 2008;88(5):495-501.

<sup>27</sup> Gottlieb AB et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012;167(3):649-657.

<sup>28</sup> Dalaker M, Bonesrønning JH. Long-term maintenance treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis with infliximab in combination with methotrexate or azathioprine in a retrospective cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(3): 277-282.

<sup>29</sup> Driessen RJ et al. Etanercept combined with methotrexate for high-need psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159(2): 460-463.

- 30 Goedkoop AY et al. Deactivation of endothelium and reduction in angiogenesis in psoriatic skin and synovium by low dose infliximab therapy in combination with stable methotrexate therapy: a prospective single-centre study. *Arthritis Res Ther.* 2004;6(4):R326-R334.
- 31 Kavanaugh et al. IMPACT 2 Study Group. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(4):498-505.
- 32 De Groot M et al. Adalimumab in combination with methotrexate more effectively reduces the numbers of different inflammatory cell types in lesional psoriatic skin than does single treatment with adalimumab or methotrexate. *Br J Dermatol.* 2008;158(6):1401.
- 34 Gisondi P et al. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol.* 2008;158(6):1345-1349.
- 35 Smith EC et al. Combining systemic retinoids with biologic agents for moderate to severe psoriasis. *Int J Dermatol.* 2008;47(5):514-518.
- 36 Yamauchi PS et al. Cessation of cyclosporine therapy by treatment with etanercept in patients with severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(3) (suppl 2):S135-S138.
- 37 Lee EJ et al. A clinical trial of combination therapy with etanercept and low dose cyclosporine for the treatment of refractory psoriasis. *Ann Dermatol.* 2010;22(2): 138-142.
- 38 Gattu S et al. Can adalimumab make a smooth and easy transition from cyclosporine a reality? a case series of successful transitions. *Psoriasis Forum.* 2009;15(2):33-35.

**Table 4. Strength of Recommendations for the Use of a Biologic in Combination With Another Biologic for Psoriasis Treatment**

Agent	Strength of Recommendation	Level of Evidence	Source
Etanercept and ustekinumab	2B	C	Cuchacovich et al, <sup>48</sup> 2012; Heinecke et al, <sup>49</sup> 2013
Etanercept and alefacept	2B	C	Krell, <sup>50</sup> 2006
Etanercept and efalizumab	2B	C	Hamilton, <sup>45</sup> 2008; Adışen et al, <sup>46</sup> 2008; Kitamura et al, <sup>47</sup> 2009
Adalimumab and ustekinumab	2B	C	Heinecke et al, <sup>49</sup> 2013
Infliximab and efalizumab	2B	C	Lowes et al, <sup>44</sup> 2005; Hamilton, <sup>45</sup> 2008

#### Evidenzbasis

- 44 LowesMA et al. Psoriasis vulgaris flare during efalizumab therapy does not preclude future use: a case series. *BMC Dermatol.* 2005;5:9.
- 45 Hamilton TK. Treatment of psoriatic arthritis and recalcitrant skin disease with combination therapy. *J Drugs Dermatol.* 2008;7(11):1089-1093.
- 46 Adışen E et al. When there is no single best biological agent: psoriasis and psoriatic arthritis in the same patient responding to two different biological agents. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33(2):164-166.
- 47 Kitamura G et al. A case of tuberculosis in a patient on efalizumab and etanercept for treatment of refractory palmopustular psoriasis and psoriatic arthritis. *Dermatol Online J.* 2009;15(2):11.
- 48 Cuchacovich R et al. Combination biologic treatment of refractory psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2012; 39(1):187-193.
- 49 Heinecke GM et al. Combination use of ustekinumab with other systemic therapies: a retrospective study in a tertiary referral center. *J Drugs Dermatol.* 2013;12 (10):1098-1102.
- 50 Krell JM. Use of alefacept and etanercept in 3 patients whose psoriasis failed to respond to etanercept. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(6): 1099-1101. *Clinical Review & Education Review Biologic Therapies and Other Psoriasis Treatments* 438

EDF in cooperation with EADV and IPC

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

“The primary goal of these guidelines was to assist health care professionals in the choice of the optimal systemic treatment for their psoriasis patients with the specific circumstances of the individual patient.”

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie:

These guidelines are an update of the existing European Psoriasis Guidelines published in 2009. The guidelines have a validity until 31.12.2019. However, an update with respect to new medications will be added before that date.

Methods Report: siehe Nast A. et al. (2015)

systematische Recherche in Cochrane Library, Medline, Medline In-Process und Embase

#### Recherche/Suchzeitraum:

- bis 12/09/2013, anschließend automatische monatliche Benachrichtigung in allen Datenbanken bis 12/10/2014

#### LoE/GoR:

- evidence and consensus-based guidelines: Erstellung nach AGREE II
- “All recommendations were consented using formal consensus methodologies (Delphi process and nominal group technique).”
- Bewertung über GRADE / GoR (siehe Anhang Tabelle 2)
- Level of consensus: ‚strong consensus‘ = agreement of > 90 % of the members of the expert group; ‚consensus‘ = 75 to 89 % agreement; ‚weak consensus‘ = 50 to 74 % agreement.

#### Sonstige methodische Hinweise

- Für die Themenbereiche ‘Special considerations and special patient populations’ wurden die Empfehlungen auf Basis von Expertenmeinung generiert. Keine systematische Bewertung.
- “The guidelines project has kindly been supported by the EDF. The financial support did not influence the guidelines development.”
- Col aller Mitarbeitenden

- Outcome-Erfassung 16 Wochen nach Therapiebeginn, Ausschluss falls nur Outcome vor der 8. Woche nach Therapiebeginn vorlag. Für long-term therapy: Ergebnisse ab der 24. Woche nach Therapiebeginn.

## Empfehlungen

### Acitretin

Recommendation		Strength of consensus	Comment
Based on the available evidence we cannot make a recommendation for or against the use of acitretin as a mono-therapy.	○	Consensus	Evidence and consensus based
Based on clinical experience and depending on the most important outcome for the individual patient, we suggest a low dose (20 to 30 mg daily) with respect to tolerability and a high dose (> 30 mg daily) with respect to efficacy.	↑	Consensus	Expert opinion

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Adalimumab	○	Consensus	No evidence available
Ciclosporin	↓	Strong consensus	Expert opinion: competition cytochrome P450 inactivation
Etanercept	↑	Consensus	Expert opinion: good safety profile assumed, possibly increased efficacy
Fumaric acid esters	○	Consensus	No evidence available
Infliximab	○	Consensus	No evidence available
Methotrexate	↓	Strong consensus	Expert opinion: increased risk of hepatotoxicity possible
Ustekinumab	○	Consensus	No evidence available

### Evidenzbasis

34 Caproni M et al. Serum levels of IL-17 and IL-22 are reduced by etanercept, but not by acitretin, in patients with psoriasis: a randomized-controlled trial. J Clin Immunol. 2009;29(2):210-4.

35 Dogra S et al. Efficacy and safety of acitretin in three fixed doses of 25, 35 and 50 mg in adult patients with severe plaque type psoriasis: A randomized, double blind, parallel group, dose ranging study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27(3):e305-e11.

36 Gisondi P et al. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. Br J Dermatol. 2008;158(6):1345-9.

37 Rim JH et al. The efficacy of calcipotriol + acitretin combination therapy for psoriasis: comparison with acitretin monotherapy. Am J Clin Dermatol. 2003;4(7): 507-10.

38 van de Kerkhof PC et al. The effect of addition of calcipotriol ointment (50 micrograms/g) to acitretin therapy in psoriasis. Br J Dermatol. 1998;138(1):84-9.

Ciclosporin

Recommendation		Strength of consensus	Comment
If a short course for induction treatment is intended we recommend CSA.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based
For long-term treatment we suggest CSA only in selected patients.	↑	Strong consensus	Expert opinion
In case of continuous long-term treatment, we suggest CSA for a maximum of up to two years.	↑	Consensus	Expert opinion
In case a longer treatment is needed, we suggest the consultation with a nephrologist.	↑	Consensus	Expert opinion
Based on weighting of risk and benefit we suggest using CSA with a starting dose of 2.5 mg/kg bodyweight QD for up to four weeks, with a dosage increase up to 5 mg/kg bodyweight once daily thereafter.	↑	Weak consensus	Evidence and consensus based

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	↓	Strong consensus	Expert opinion: competition cytochrome P450 inactivation
Adalimumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Etanercept	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Fumaric acid esters	○	Consensus	No evidence available
Infliximab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Methotrexate	↓	Weak consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Ustekinumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased immunosuppression, anecdotal evidence of increased toxicity

Evidenzbasis

56 Ellis CN et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. N Engl J Med. 1991;324(5):277-84.

57 Flytstrom I et al. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. Br J Dermatol. 2008;158(1):116-21.

- 58 Gisondi P et al. Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: a randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(5):1242-7.
- 59 Grossman RM et al. A novel therapeutic approach to psoriasis with combination calcipotriol ointment and very low-dose cyclosporine: results of a multicenter placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(1):68-74.
- 60 Heydendael VM et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2003;349(7):658-65.
- 61 Laburte C et al. Efficacy and safety of oral cyclosporin A (CyA; Sandimmun) for long-term treatment of chronic severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 1994;130(3):366-75.
- 62 Meffert H et al. Low-dose (1.25 mg/kg) cyclosporin A: treatment of psoriasis and investigation of the influence on lipid profile. *Acta Derm Venereol.* 1997;77(2):137-41.
- 63 Reitamo S et al. Efficacy of sirolimus (rapamycin) administered concomitantly with a subtherapeutic dose of cyclosporin in the treatment of severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2001;145(3):438-45.
- 64 Shintani Y et al. Safety and efficacy of a fixed-dose cyclosporin microemulsion (100 mg) for the treatment of psoriasis. *J Dermatol.* 2011;38(10):966-72.
- 65 Takahashi H et al. Application of 3 mg/kg of cyclosporine a (NEORAL) once daily is effective for severe and moderate psoriasis. [Japanese]. *Nishinihon Journal of Dermatology.* 2009;71(1):63-9.
- 66 Thaci D et al. Body-weight-independent dosing of cyclosporine micro-emulsion and three times weekly maintenance regimen in severe psoriasis. A randomised study. *Dermatology.* 2002;205(4):383-8.
- 67 Vena GA et al. Combined treatment with low-dose cyclosporine and calcipotriol/betamethasone dipropionate ointment for moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled open-label study. *J Dermatolog Treat.* 2012;23(4):255-60.
- 68 Yoon HS et al. A comparison of two cyclosporine dosage regimens for the treatment of severe psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2007;18(5):286-90.

## Fumarsäureester

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend fumaric acid esters for the induction treatment.	↑↑	Consensus	Evidence and consensus based
We recommend fumaric acid esters for the long-term treatment.	↑↑	Consensus	Expert opinion
We recommend fumaric acid esters with a slow <u>increase dosing regimen</u> .	↑↑	Consensus	Expert opinion

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	○	Consensus	No evidence available
Adalimumab	○	Strong consensus	No evidence available
Ciclosporin	○	Consensus	No evidence available
Etanercept	○	Strong consensus	No evidence available
Infliximab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk
Methotrexate	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Ustekinumab	○	Consensus	No evidence available

## Evidenzbasis

71 Altmeyer PJ et al. Antipsoriatic effect of fumaric acid derivatives. Results of a multicenter double-blind study in 100 patients. J Am Acad Dermatol. 1994;30(6):977-81.

72 Fallah Arani S et al. Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a multicentre prospective randomized controlled clinical trial. Br J Dermatol. 2011;164(4):855-61.

73 Gollnick H et al. Topical calcipotriol plus oral fumaric acid is more effective and faster acting than oral fumaric acid monotherapy in the treatment of severe chronic plaque psoriasis vulgaris. Dermatology. 2002;205(1):46-53.

74 Mrowietz U et al. Efficacy, safety, and quality of life effects of a novel oral formulation of dimethyl fumarate in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase 3 study (Abstract P2816) American Academy of Dermatology 64th Annual Meeting March 3-7, 2006. J Am Acad Dermatol. 2006;54(3 Suppl):Ab202.

75 Mrowietz U et al. Dimethyl Fumarate (BG00012) as an Oral Therapy for Moderate to Severe Psoriasis: Results of a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Abstract 406. 35th Annual ESDR Meeting 22-24th September 2005, Tübingen, Germany. J Invest Dermatol. 2005;125(Suppl 1):A69.

76 Nugteren-Huying WM et al. [Fumaric acid therapy in psoriasis; a double-blind, placebo-controlled study]. Ned Tijdschr Geneesk. 1990;134(49):2387-91.

77 Nugteren-Huying WM et al. Fumaric acid therapy for psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Am Acad Dermatol. 1990;22(2 Pt 1):311-2



## Methotrexat

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend MTX for the induction and long-term treatment.		↑↑	Evidence and consensus based
Methotrexate can be given by oral or subcutaneous delivery. In general, a starting dose of 15 mg/week is used but individual dosages can range from 5 to 25 mg/week depending on individual factors.		Statement	Expert opinion

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	↓	Strong consensus	Expert opinion: increased risk of hepatotoxicity possible
Adalimumab	↑	consensus	Expert opinion: combination widely used in rheumatology; combination with low-dose MTX (e. g., 7.5 to 10 mg/week) is likely sufficient to reduce formation of anti-drug antibodies (ADA) and increase trough levels of adalimumab
Ciclosporin	↓	Weak consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Etanercept	↑	consensus	Evidence (additional benefit of adding MTX to etanercept compared to etanercept monotherapy) and consensus based
Fumaric acid esters	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Infliximab	↑	Consensus	Expert opinion: combination widely used in rheumatology; combination with low-dose MTX (e. g., 7.5 to 10 mg/week) is likely sufficient to reduce formation of anti-drug antibodies (ADA) and increase trough levels of infliximab
Ustekinumab	○	Consensus	No evidence available

## Evidenzbasis

57 Flytstrom I et al. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. Br J Dermatol. 2008;158(1):116-21

60 Heydendael VM et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. N Engl J Med. 2003;349(7):658-65.

72 Fallah Arani S et al. Fumarates vs. methotrexate in moderate to severe chronic plaque psoriasis: a multicentre prospective randomized controlled clinical trial. Br J Dermatol. 2011;164(4):855-61.

86 Barker J et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). Br J Dermatol. 2011;165(5):1109-17.

87 Chladek J et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of low-dose methotrexate in the treatment of psoriasis. Br J Clin Pharmacol. 2002;54(2):147-56.

88 Dogra S et al. Efficacy and safety of systemic methotrexate in two fixed doses of 10 mg or 25 mg orally once weekly in adult patients with severe plaque-type psoriasis: a prospective, randomized, double-blind, dose-ranging study. Clin Exp Dermatol. 2012;37(7):729-34.

89 Ho SG et al. Methotrexate versus traditional Chinese medicine in psoriasis: a randomized, placebo-controlled trial to determine efficacy, safety and quality of life. Clin Exp Dermatol. 2010;35(7):717-22.

90 Revicki D et al. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2008;158(3):549-57.

91 Saurat JH et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). Br J Dermatol. 2008;158(3):558-66.

Adalimumab

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend adalimumab as second line* medication for the induction and long-term treatment.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based
We recommend using adalimumab with an initial loading dose of 80 mg, week 1 40 mg followed by 40 mg every other week.	↑	Strong consensus	Expert opinion

\* if phototherapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	○	Consensus	No evidence available
Ciclosporin	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Fumaric acid esters	○	Strong consensus	No evidence available
Methotrexate	↑	Consensus	Expert opinion: combination widely used in rheumatology; combination with low-dose MTX (e. g., 7.5 to 10 mg/week is likely sufficient to reduce formation of ADA and increase trough levels of adalimumab
Ustekinumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression

#### Evidenzbasis

90 Revicki D et al. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;158(3):549-57.

91 Saurat JH et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008;158(3):558-66.

106 Asahina A et al. The Adalimumab M04-688 Study Group. Adalimumab in Japanese patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety results from a Phase II/III randomized controlled study. *J Dermatol.* 2010;37(4):299-310.

107 Kimball AB et al. Efficacy and safety of adalimumab among patients with moderate to severe psoriasis with co-morbidities: Subanalysis of results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Am J Clin Dermatol.* 2011;12(1):51-62.

108 Menter A et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(1):106-15.

109 Thaci D et al. A phase IIIb, multicentre, randomized, double-blind, vehicle-controlled study of the efficacy and safety of adalimumab with and without calcipotriol/betamethasone topical treatment in patients with moderate to severe psoriasis: the BELIEVE study. *Br J Dermatol.* 2010;163(2):402-11.

110 Gordon KB et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(4):598-606.

## Etanercept

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend etanercept as second line* medication for the induction and long-term treatment.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based
In general, a starting dose of 50 mg once or twice weekly is used depending on individual factors.	Statement	Strong consensus	Expert opinion
For maintenance therapy 50 mg once weekly is a commonly used dose.	Statement	Strong consensus	Expert opinion

\* if phototherapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated.

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	↑	Consensus	Expert opinion: good safety profile assumed, possibly increased efficacy
Ciclosporin	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Fumaric acid esters	○	Strong consensus	No evidence available
Methotrexate	↑	Consensus	Evidence (additional benefit of adding MTX to etanercept compared to etanercept monotherapy) and consensus based
Ustekinumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression

## Evidenzbasis

34 Caproni M et al. Serum levels of IL-17 and IL-22 are reduced by etanercept, but not by acitretin, in patients with psoriasis: a randomized-controlled trial. J Clin Immunol. 2009;29(2):210-4.

36 Gisondi P et al. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. Br J Dermatol. 2008;158(6):1345-9.

123 Bagel J et al. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of etanercept. J Am Acad Dermatol. 2012;67(1):86-92.

124 Crowley J et al. Health-related quality of life in patients with moderate to severe psoriasis: effects of treatment with abt-874 versus etanercept or placebo. (Abstract P3361). Conference: 69th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology New Orleans, LA United

States. Conference Start: 20110204 Conference End: 20110208. Conference Publication. J Am Acad Dermatol. 2011;64(2 Suppl 1):Ab160.

125 Dauden E et al. Improvements in patient-reported outcomes in moderate-to-severe psoriasis patients receiving continuous or paused etanercept treatment over 54 weeks: the CRYSTEL study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23(12):1374-82.

126 De Vries A et al. An independent prospective randomized controlled trial comparing the efficacy and cost effectiveness of infliximab and etanercept in 'high need' patients with moderate to severe chronic plaque type psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27:2.

127 Gniadecki R et al. Self-reported health outcomes in patients with psoriasis and psoriatic arthritis randomized to two etanercept regimens. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012;26(11):1436-43.

128 Gordon KB et al. Clinical response in psoriasis patients discontinued from and then reinitiated on etanercept therapy.[Erratum appears in J Dermatolog Treat. 2006;17(3):192]. J Dermatolog Treat. 2006;17(1):9-17.

129 Gottlieb A et al. Efficacy and safety results of ABT-874 versus etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2011;1):AB159.

130 Gottlieb AB et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2012;167(3):649-57.

131 Gottlieb AB et al. Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2011;165(3):652-60.

132 Gottlieb AB et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. Arch Dermatol. 2003;139(12):1627-32; discussion 32.

133 Griffiths CE et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. N Engl J Med. 2010;362(2):118-28.

134 Krueger GG et al. Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of a randomized phase III trial. Br J Dermatol. 2005;153(6):1192-9.

135 Lebwohl MG et al. A randomized study to evaluate the efficacy and safety of adding topical therapy to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2013;69(3):385-92.

136 Leonardi CL et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. N Engl J Med. 2003;349(21):2014-22.

137 Ortonne JP et al. Efficacy and safety of continuous versus paused etanercept treatment in patients with moderate-to-severe psoriasis over 54 weeks: The CRYSTEL study. Expert Rev Dermatol. 2008;3(6):657-65.

138 Papp KA et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. Br J Dermatol. 2005;152(6):1304-12.

139 Sterry W et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. BMJ. 2010;340:c147.

140 Strober B et al. ABT-874 versus etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis: Efficacy and safety results. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24(Suppl 4):10-1.

141 Strober BE et al. Efficacy and safety results from a phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of briakinumab with etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2011;165(3):661-8.

142 Strohal R et al. The efficacy and safety of etanercept when used with as-needed adjunctive topical therapy in a randomised, double-blind study in subjects with moderate-to-severe psoriasis (the PRISTINE trial). J Dermatolog Treat. 2013;24(3):169-78.

143 Tying S et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. Arch Dermatol. 2007;143(6):719-26.

144 Tying S et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. Lancet. 2006;367(9504):29-35.

145 van de Kerkhof PC et al. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. Br J Dermatol. 2008;159(5):1177-85.

146 Langley RG et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. N Engl J Med. 2014;371(4):326-38.

Infliximab

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend infliximab as second line* medication for the induction and long-term treatment.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based
We recommend using infliximab 5 mg/kg bodyweight continuously every eight weeks during long-term treatment.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based

\* if phototherapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated.

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	○	Consensus	No evidence available
Ciclosporin	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Fumaric acid esters	↓	Strong consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression, lymphocytopenia
Methotrexate	↑	Consensus	Expert opinion: combination widely used in rheumatology; combination with low-dose MTX (e. g., 7.5 to 10 mg/week is likely sufficient to reduce formation of ADA and increase trough levels of infliximab)
Ustekinumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression

#### Evidenzbasis

86 Barker J et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol.* 2011;165(5):1109-17.

126 De Vries A et al. An independent prospective randomized controlled trial comparing the efficacy and cost effectiveness of infliximab and etanercept in 'high need' patients with moderate to severe chronic plaque type psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:2.

152 Reich K et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet.* 2005;366(9494):1367-74.

155 Chaudhari U et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet.* 2001;357(9271):1842-7.

156 Feldman SR, Gordon KB, Bala M et al. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *Br J Dermatol.* 2005;152(5):954-60.

157 Feldman SR et al. Infliximab improves health-related quality of life in the presence of comorbidities among patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;159(3):704-10.

158 Gottlieb AB et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(4):534-42.

159 Menter A et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(1):31.e1-15.

160 Reich K et al. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2006;154(6):1161-8.

161 Torii H et al. Japanese Infliximab Study i. Infliximab monotherapy in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. J Dermatol Sci. 2010;59(1):40-9.

162 Yang HZ et al. Infliximab monotherapy for Chinese patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. Chin Med J. 2012;125(11):1845-51.

Ustekinumab

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend ustekinumab as second line* medication for the induction and long-term treatment.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based
We suggest using 45 mg for patients with a bodyweight of ≤ 100 kg and 90 mg ustekinumab for patients with a body weight of > 100 kg.	↑	Strong consensus	Evidence and consensus based

\* if phototherapy and conventional systemic agents were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated (the label currently states: if PUVA or other systemic therapies including ciclosporin, methotrexate were inadequate in response or if they are contraindicated or not tolerated). No strong consensus on definition of 'second line' for usteki-numab was achieved, the definition passed with 'weak consensus' (55%).

Therapeutic combinations		Strength of consensus	Comments
Acitretin	○	Consensus	No evidence available
Adalimumab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Ciclosporin	↓	Consensus	Expert opinion: increased immunosuppression, anecdotal evidence of increased toxicity
Etanercept	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Fumaric acid esters	○	Consensus	No evidence available
Infliximab	↓	Consensus	Expert opinion: increased risk of immunosuppression
Methotrexate	○	Consensus	No evidence available

Evidenzbasis

133 Griffiths CE et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. N Engl J Med. 2010;362(2):118-28.

173 Igarashi A et al. Japanese Ustekinumab Study G. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial. J Dermatol. 2012;39(3):242-52.



174 Leonardi CL et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1).[Erratum appears in Lancet. 2008 May 31;371(9627):1838]. Lancet. 2008;371(9625):1665-74.

175 Papp KA et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). Lancet. 2008;371(9625):1675-84.

176 Tsai TF et al. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). J Dermatol Sci. 2011;63(3):154-63.

177 Zhu X et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: results from a phase 3 clinical trial (LOTUS). J Drugs Dermatol. 2013;12(2):166-74.

178 Janssen-Cilag International NV. Summary of product characteristics STELARA® 90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. As of March 2014. Janssen-Cilag International NV, Beerse, Belgium. License number: EU/1/08/494/004. 2014.

179 Janssen-Cilag International NV. Summary of product characteristics STELARA® 45 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. As of March 2014. Janssen-Cilag International NV, Beerse, Belgium. License number: EU/1/08/494/003. 2014.

---

### **National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2012 [33].**

Psoriasis: assessment and management of psoriasis NICE clinical guidelines No. 153

Last updated: September 2017

Siehe auch Kurzversion NICE, 2012 [32].

#### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

In people with psoriasis (all types), what are the clinical effectiveness, safety, tolerability and cost effectiveness of BBUVB, NBUVB and PUVA compared with each other or placebo/no treatment?

In people with psoriasis (all types), what are the clinical effectiveness, safety, tolerability and cost effectiveness of acitretin plus UVB (NBUVB and BBUVB) and acitretin plus PUVA compared with their monotherapies and compared with each other?

In people with psoriasis (all types), what are the clinical effectiveness, safety, tolerability and cost effectiveness of UVB (NBUVB or BBUVB) combined with dithranol, coal tar or vitamin D and vitamin D analogues compared with UVB alone or topical therapy alone?

In people with psoriasis (all types), what are the clinical effectiveness, safety, tolerability and cost effectiveness of systemic methotrexate, ciclosporin and acitretin compared with each other or with placebo?

...

In people with chronic plaque psoriasis eligible to receive biologics, if the first biological fails, which is the next effective, safe and cost effective strategy?

## **Methodik**

### Grundlage der Leitlinie:

NICE Guidelines Manual 2009 (Formulierung klinischer Fragestellungen und Endpunkte a priori, systematische Recherchen, Bewertung der Literatur anhand GRADE, Konsensusprozess ohne Beschreibung formaler Verfahren)

### Recherche/Suchzeitraum:

- bis 8/03/2012, Update 09/2017

### LoE

- nach GRADE

### GoR

- sprachliche Formulierung

### Sonstige methodische Hinweise

- The National Clinical Guideline Centre was commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence to undertake the work on this guideline.
- Col declared
- nur wenige Empfehlungen speziell für moderate bis schwere Psoriasis formuliert

## **Empfehlungen**

### Topical therapy

#### 1.3.1 General recommendations

1.3.1.1 Offer people with psoriasis topical therapy as first-line treatment.

1.3.1.2 Offer second- or third-line treatment options (phototherapy or systemic therapy) at the same time when topical therapy alone is unlikely to adequately control psoriasis, such as:

- extensive disease (for example more than 10% of body surface area affected) or
- at least 'moderate' on the static Physician's Global Assessment or
- where topical therapy is ineffective, such as nail disease.

#### Phototherapy (broad- or narrow-band (UVB) light and PUVA)

1.4.1.1 Offer narrowband ultraviolet B (UVB) phototherapy to people with plaque or guttate-pattern psoriasis that cannot be controlled with topical treatments alone. Treatment with narrowband UVB phototherapy can be given 3 or 2 times a week depending on patient preference. Tell people receiving narrowband UVB that a response may be achieved more quickly with treatment 3 times a week.

1.4.1.2 Offer alternative second- or third-line treatment when:

- narrowband UVB phototherapy results in an unsatisfactory response or is poorly tolerated or
- there is a rapid relapse following completion of treatment (rapid relapse is defined as greater than 50% of baseline disease severity within 3 months) or
- accessing treatment is difficult for logistical reasons (for example, travel, distance, time off work or immobility) or

1.4.1.3 Consider psoralen (oral or topical) with local ultraviolet A (PUVA) irradiation to treat palmoplantar pustulosis.

#### Systemic non-biological therapy

1.5.2.1 Offer systemic non-biological therapy to people with any type of psoriasis if:

- it cannot be controlled with topical therapy and
- it has a significant impact on physical, psychological or social wellbeing and
- one or more of the following apply:
  - psoriasis is extensive (for example, more than 10% of body surface area affected or a PASI score of more than 10) or
  - psoriasis is localised and associated with significant functional impairment and/or high levels of distress (for example severe nail disease or involvement at high-impact sites) or
  - phototherapy has been ineffective, cannot be used or has resulted in rapid relapse (rapid relapse is defined as greater than 50% of baseline disease severity within 3 months).

[...]

#### Choice of drugs

1.5.2.2 Offer methotrexate as the first choice of systemic agent for people with psoriasis who fulfil the criteria for systemic therapy (see previous recommendation 1.5.2.1) except in the circumstances described in recommendations 1.5.2.4 and 1.5.2.12.

1.5.2.3 In people with both active psoriatic arthritis and any type of psoriasis that fulfils the criteria for systemic therapy (see recommendation 1.5.2.1) consider the choice of systemic agent in consultation with a rheumatologist.

1.5.2.4 Offer ciclosporin as the first choice of systemic agent for people who fulfil the criteria for systemic therapy (see recommendation 1.5.2.1) and who:

- need rapid or short-term disease control (for example a psoriasis flare) or
- have palmoplantar pustulosis or
- are considering conception (both men and women) and systemic therapy cannot be avoided.

1.5.2.5 Consider changing from methotrexate to ciclosporin (or vice-versa) when response to the first-choice systemic treatment is inadequate.

1.5.2.6 Consider acitretin for adults, and in exceptional cases only for children and young people, in the following circumstances:

- if methotrexate and ciclosporin are not appropriate or have failed or
- for people with pustular forms of psoriasis.

#### Systemic biological therapy

[...]

##### Adalimumab in adults

The recommendations in this section are from Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis (NICE technology appraisal guidance 146).

100. Adalimumab is recommended as a treatment option for adults with plaque psoriasis for whom anti-tumour necrosis factor (TNF) treatment is being considered and when the following criteria are both met.

- The disease is severe as defined by a total PASI of 10 or more and a DLQI of more than 10.
- The psoriasis has not responded to standard systemic therapies including ciclosporin, methotrexate and PUVA; or the person is intolerant of, or has a contraindication to, these treatments.

101. Adalimumab should be discontinued in people whose psoriasis has not responded adequately at 16 weeks. An adequate response is defined as either:

- 75% reduction in the PASI score (PASI 75) from when treatment started or
- 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in DLQI from start of treatment.

#### Etanercept in adults

The recommendations in this section are from Etanercept and efalizumab for the treatment of adults with psoriasis (NICE technology appraisal guidance 103).

102. Etanercept, within its licensed indications, administered at a dose not exceeding 25 mg twice weekly is recommended for the treatment of adults with plaque psoriasis only when the following criteria are met.

- The disease is severe as defined by a total PASI of 10 or more and a DLQI of more than 10.
- The psoriasis has failed to respond to standard systemic therapies including ciclosporin, methotrexate and PUVA; or the person is intolerant to, or has a contraindication to, these treatments.

103. Etanercept treatment should be discontinued in patients whose psoriasis has not responded adequately at 12 weeks. Further treatment cycles are not recommended in these patients. An adequate response is defined as either:

- a 75% reduction in the PASI score from when treatment started (PASI 75) or
- a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in DLQI from when treatment started.

#### Infliximab in adults

The recommendations in this section are from Infliximab for the treatment of adults with psoriasis (NICE technology appraisal guidance 134).

104. Infliximab, within its licensed indications, is recommended as a treatment option for adults with plaque psoriasis only when the following criteria are met.

- The disease is very severe as defined by a total PASI of 20 or more and a DLQI of more than 18.
- The psoriasis has failed to respond to standard systemic therapies such as ciclosporin, methotrexate or PUVA, or the person is intolerant to or has a contraindication to these treatments.

105. Infliximab treatment should be continued beyond 10 weeks only in people whose psoriasis has shown an adequate response to treatment within 10 weeks. An adequate response is defined as either:

- a 75% reduction in the PASI score from when treatment started (PASI 75) or
- a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in the DLQI from when treatment started.

#### Ixekizumab in adults

The recommendations in this section are from Infliximab for the treatment of adults with psoriasis (NICE technology appraisal guidance 442).

1.1 Ixekizumab is recommended as an option for treating plaque psoriasis in adults, only if:

- the disease is severe, as defined by a total Psoriasis Area and Severity Index (PASI) of 10 or more and a Dermatology Life Quality Index (DLQI) of more than 10
- the disease has not responded to standard systemic therapies, for example, ciclosporin, methotrexate and PUVA (psoralen and long-wave ultraviolet radiation), or these treatments are contraindicated or the person cannot tolerate them, and
- the company provides the drug with the discount agreed in the patient access scheme.

1.2 Stop ixekizumab treatment at 12 weeks if the psoriasis has not responded adequately. An adequate response is defined as:

- a 75% reduction in the PASI score (PASI 75) from when treatment started or
- a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a 5 point reduction in DLQI from when treatment started.

1.3 When using the PASI, healthcare professionals should take into account skin colour and how this could affect the PASI score, and make the clinical adjustments they consider appropriate.

1.4 When using the DLQI, healthcare professionals should take into account any physical, psychological, sensory or learning disabilities, or communication difficulties, that could affect the responses to the DLQI and make any adjustments they consider appropriate.

1.5 These recommendations are not intended to affect treatment with ixekizumab that was started in the NHS before this guidance was published. People having treatment outside these recommendations may continue without change to the funding arrangements in place for them before this guidance was published, until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.

#### Secukinumab in adults

The recommendations in this section are from Infliximab for the treatment of adults with psoriasis (NICE technology appraisal guidance 350).

1.1 Secukinumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating adults with plaque psoriasis only when:

- the disease is severe, as defined by a total Psoriasis Area Severity Index (PASI) of 10 or more and a Dermatology Life Quality Index (DLQI) of more than 10
- the disease has failed to respond to standard systemic therapies, for example, ciclosporin, methotrexate and PUVA (psoralen and long wave ultraviolet radiation), or these treatments are contraindicated or the person cannot tolerate them
- the company provides secukinumab with the discount agreed in the patient access scheme.

1.2 Secukinumab treatment should be stopped in people whose psoriasis has not responded adequately at 12 weeks. Further treatment cycles are not recommended in these people. An adequate response is defined as either:

- a 75% reduction in the PASI score from when treatment started (PASI 75) or
- a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a 5 point reduction in DLQI from when treatment started.

1.3 People whose treatment with secukinumab is not recommended in this NICE guidance, but was started within the NHS before this guidance was published, should be able to continue treatment until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.

1.4 When using the DLQI, healthcare professionals should take into account any physical, sensory or learning disabilities, or communication difficulties, that could affect the responses to the DLQI and make any adjustments they consider appropriate.

#### Ustekinumab in adults

The recommendations in this section are from Ustekinumab for the treatment of adults with moderate to severe psoriasis (NICE technology appraisal guidance 180).

106. Ustekinumab is recommended as a treatment option for adults with plaque psoriasis when the following criteria are met.

- The disease is severe, as defined by a total PASI score of 10 or more and a DLQI score of more than 10.
- The psoriasis has not responded to standard systemic therapies, including ciclosporin, methotrexate and PUVA, or the person is intolerant of or has a contraindication to these treatments.
- The manufacturer provides the 90 mg dose (two 45 mg vials) for people who weigh more than 100 kg at the same total cost as for a single 45 mg vial.

107. Ustekinumab treatment should be stopped in people whose psoriasis has not responded adequately by 16 weeks after starting treatment. An adequate response is defined as either:

- a 75% reduction in the PASI score (PASI 75) from when treatment started or
- a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a five-point reduction in the DLQI score from when treatment started.

#### Changing to an alternative biological drug

108. Consider changing to an alternative biological drug in adults if:

- the psoriasis does not respond adequately to a first biological drug as defined in NICE technology appraisals for etanercept, ixekizumab and secukinumab, and 16 weeks for adalimumab and ustekinumab; primary failure) or
- the psoriasis initially responds adequately but subsequently loses this response, (secondary failure) or
- the first biological drug cannot be tolerated or becomes contraindicated.

1.5.3.5 For adults in whom there is an inadequate response to a second biological drug, seek supra-specialist advice from a clinician with expertise in biological therapy.

#### 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

##### Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 15.02.2018

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees
2	psoriasis:ti,ab,kw
3	#1 or #2
4	#3 Publication Year from 2013 to 2018

##### SR, HTAs in Medline (PubMed) am 15.02.2018

#	Suchfrage
1	psoriasis[MeSH Terms]
2	psoriasis[Title/Abstract]
3	(#1 OR #2)
4	(#3) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND (evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))))))
5	(#4) AND ("2013/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

##### Leitlinien in Medline (PubMed) am 15.02.2018

#	Suchfrage
1	psoriasis[MeSH Terms]
2	psoriasis[Title/Abstract]
3	(#1 OR #2)
4	(#3) AND ((((((Guideline[Publication Type] OR Practice Guideline[Publication Type] OR Consensus Development Conference[Publication Type] OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title] OR recommendation*[Title]
5	(#4) AND ("2013/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

## Referenzen

1. **Armstrong AW, Bagel J, Van Voorhees AS, Robertson AD, Yamauchi PS.** Combining biologic therapies with other systemic treatments in psoriasis: evidence-based, best-practice recommendations from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *JAMA Dermatol* 2015;151(4):432-438.
2. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH).** Ixekizumab: Treatment of adult patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy or phototherapy [online]. Ottawa (CAN): CADTH; 2017. [Zugriff: 20.02.2018]. (Common Drug Review: Clinical Review Report). URL: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0481\\_Taltz\\_CL\\_Report\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0481_Taltz_CL_Report_e.pdf).
3. **De Carvalho AV, Duquia RP, Horta BL, Bonamigo RR.** Efficacy of Immunobiologic and Small Molecule Inhibitor Drugs for Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drugs R D* 2017;17(1):29-51.
4. **Dressler C, Rosumeck S, Werner RN, van der Kraaij G, van Lumig P, Wakkee M, et al.** Methods report: European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update Apremilast and Secukinumab - EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(12):1964-1977.
5. **European Dermatology Forum (EDF), European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), International Psoriasis Council (IPC).** European S3-Guideline on the Systemic Treatment of Psoriasis vulgaris: Update Apremilast and Secukinumab [online]. Zürich (SUI): EDF; 2017. [Zugriff: 20.02.2018]. URL: [www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines/category/5-guidelines-miscellaneous?download=79:psoriasis-update-2017-incl-grade-tables](http://www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines/category/5-guidelines-miscellaneous?download=79:psoriasis-update-2017-incl-grade-tables).
6. **European Dermatology Forum (EDF), European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), International Psoriasis Council (IPC).** European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris; Update 2015 [online]. Zürich (SUI): EDF; 2015. [Zugriff: 20.02.2018]. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/jdv.13354/asset/supinfo/jdv13354-sup-0001-DataS1.pdf?v=1&s=b537740852c89200b2131f209dbd2a0af20ead88>.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Asynchrone Photosoletherapie im Vollbad: Abschlussbericht; Beratungsverfahren gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (Vertragsärztliche Versorgung), vom 20. Mai 2010 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2010. [Zugriff: 19.02.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1303/2010-05-20-asynchrone-BPT-Vollbad\\_AB.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1303/2010-05-20-asynchrone-BPT-Vollbad_AB.pdf).
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Apremilast, vom 6. August 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 19.02.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2304/2015-08-06\\_AM-RL-XII\\_Apremilast\\_2015-02-15-D-151\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2304/2015-08-06_AM-RL-XII_Apremilast_2015-02-15-D-151_BAnz.pdf).
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage



- XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Brodalumab vom 1. März 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 13.03.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3245/2018-03-01\\_AM-RL-XII\\_Brodalumab\\_D-309.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3245/2018-03-01_AM-RL-XII_Brodalumab_D-309.pdf).
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dimethylfumarat (neues Anwendungsgebiet: Plaque-Psoriasis), vom 16. März 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 19.03.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3254/2018-03-16\\_AM-RL-XII\\_Dimethylfumarat\\_D-316.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3254/2018-03-16_AM-RL-XII_Dimethylfumarat_D-316.pdf).
  11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixekizumab vom 17. August 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 19.02.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3036/2017-08-17\\_AM-RL-XII\\_Ixekizumab\\_D-275\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3036/2017-08-17_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-275_BAnz.pdf).
  12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse) vom 17. August 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 19.02.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3037/2017-08-17\\_AM-RL-XII\\_Secukinumab\\_D-276\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3037/2017-08-17_AM-RL-XII_Secukinumab_D-276_BAnz.pdf).
  13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab, vom 27. November 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 19.02.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2381/2015-11-27\\_AM-RL-XII\\_Secukinumab\\_2015-06-01-D167\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2381/2015-11-27_AM-RL-XII_Secukinumab_2015-06-01-D167_BAnz.pdf).
  14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden der vertragsärztlichen Versorgung: Balneophototherapie, vom 21.05.2008 [online]. Siegburg (GER): G-BA; 2008. [Zugriff: 19.02.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-694/2008-03-13-RMvV-Balneophototherapie\\_Abschluss.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-694/2008-03-13-RMvV-Balneophototherapie_Abschluss.pdf).
  15. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Balneophototherapie; Abschlussbericht; Auftrag N04-04 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2006. [Zugriff: 19.02.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 14). URL: [https://www.iqwig.de/download/N04-04\\_Abschlussbericht\\_Balneophototherapie..pdf](https://www.iqwig.de/download/N04-04_Abschlussbericht_Balneophototherapie..pdf).
  16. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Brodalumab (Plaque-Psoriasis) - Addendum zum Auftrag A17-42; Addendum; Auftrag A18-02 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2018. [Zugriff: 13.03.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 587). URL: [https://www.iqwig.de/download/A18-02\\_Brodalumab\\_Addendum-zum-Auftrag-A17-42\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A18-02_Brodalumab_Addendum-zum-Auftrag-A17-42_V1-0.pdf).

17. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**  
Brodalumab (Plaque-Psoriasis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V;  
Dossierbewertung; Auftrag A17-42; Version 1.1 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2017.  
[Zugriff: 19.02.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 565). URL:  
[https://www.iqwig.de/download/A17-42\\_Brodalumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/A17-42_Brodalumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-1.pdf).
18. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**  
Dimethylfumarat (Psoriasis vulgaris) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V;  
Dossierbewertung; Auftrag A17-49 [online]. Köln (GER): IQWiG; 22.12.2017. [Zugriff:  
19.02.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 573). URL: [https://www.iqwig.de/download/A17-49\\_Dimethylfumarat\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A17-49_Dimethylfumarat_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
19. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**  
Guselkumab (Plaque Psoriasis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V;  
Dossierbewertung; Auftrag A17-60 [online]. Köln (GER): IQWiG; 27.02.2018. [Zugriff:  
13.03.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 599). URL: [https://www.iqwig.de/download/A17-60\\_Guselkumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A17-60_Guselkumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
20. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**  
Ixekizumab (Plaque Psoriasis) - Addendum zum Auftrag A17-07; Addendum; Auftrag  
A17-30 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2017. [Zugriff: 19.02.2018]. (IQWiG-Berichte;  
Band 528). URL: [https://www.iqwig.de/download/A17-30\\_Ixekizumab\\_Addendum-zum-Auftrag-A17-07\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A17-30_Ixekizumab_Addendum-zum-Auftrag-A17-07_V1-0.pdf).
21. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**  
Ixekizumab (Plaque Psoriasis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V;  
Dossierbewertung; Auftrag A17-07 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2017. [Zugriff:  
19.02.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 514). URL: [https://www.iqwig.de/download/A17-07\\_Ixekizumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A17-07_Ixekizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
22. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**  
Secukinumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag  
A15-20 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 19.02.2018]. (IQWiG-Berichte;  
Band 322). URL: [https://www.iqwig.de/download/A15-20\\_Secukinumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-20_Secukinumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
23. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**  
Secukinumab (Addendum zum Auftrag A15-20); Addendum; Auftrag A15-44 [online].  
Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 19.02.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 333). URL:  
[https://www.iqwig.de/download/A15-44\\_Secukinumab\\_Addendum-zum-Auftrag-A15-20.pdf](https://www.iqwig.de/download/A15-44_Secukinumab_Addendum-zum-Auftrag-A15-20.pdf).
24. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**  
Secukinumab (Plaque-Psoriasis) - Addendum zum Auftrag A17-08; Addendum;  
Auftrag A17-31 [online]. Köln (GER): IQWiG; 28.07.2017. [Zugriff: 19.02.2018].  
(IQWiG-Berichte; Band 529). URL: [https://www.iqwig.de/download/A17-31\\_Secukinumab\\_Addendum-zum-Auftrag-A17-08\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A17-31_Secukinumab_Addendum-zum-Auftrag-A17-08_V1-0.pdf).
25. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**  
Secukinumab (Plaque-Psoriasis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue  
wissenschaftliche Erkenntnisse); Dossierbewertung; Auftrag A17-08 [online]. Köln  
(GER): IQWiG; 2017. [Zugriff: 19.02.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 515). URL:

[https://www.iqwig.de/download/A17-08\\_Secukinumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A17-08_Secukinumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).

26. **Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZN, Ward V, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Samarasekera E, et al.** Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Invest Dermatol* 2017;137(8):1646-1654.
27. **Liu Y, Gong JP, Li WF.** Therapeutic effect and safety of ustekinumab for plaque psoriasis: a meta-analysis. *Chin Med Sci J* 2014;29(3):131-138.
28. **Meng Y, Dongmei L, Yanbin P, Jinju F, Meile T, Binzhu L, et al.** Systematic review and meta-analysis of ustekinumab for moderate to severe psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2014;39(6):696-707.
29. **Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, et al.** S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, Update 2017 [online]. AWMF-Registernr. 013-001. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 2017. [Zugriff: 19.02.2018]. URL: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/013-001I\\_S3\\_Therapie\\_Psoriasis-vulgaris\\_2017-12.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001I_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf).
30. **Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, et al.** S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris: Appendix: „Topische Therapie, Phototherapie, Sonstige Therapien, Schnittstellendefinition“; Fortbestand der Empfehlungen vom Update 2011 [online]. AWMF-Registernr. 013-001. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 2017. [Zugriff: 19.02.2018]. URL: [http://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/013\\_D\\_Dermatologische\\_Ges/013-001a\\_S3\\_Therapie\\_Psoriasis-vulgaris\\_2018-02.pdf](http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/013_D_Dermatologische_Ges/013-001a_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2018-02.pdf).
31. **Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN.** Efficacy and Safety of Systemic Long-Term Treatments for Moderate-to-Severe Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol* 2015;135(11):2641-2648.
32. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Psoriasis: assessment and management [online]. Last updated: September 2017. London (GBR): NICE; 2012. [Zugriff: 19.02.2018]. (Clinical Guideline; Band 153). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/resources/psoriasis-assessment-and-management-pdf-35109629621701>.
33. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Psoriasis: assessment and management of psoriasis [online]. 10.2012. London (GBR): NICE; 2012. [Zugriff: 19.02.2018]. (Clinical Guideline; Band 153). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/evidence/full-guideline-188351533>.
34. **Sawyer L, Fotheringham I, Wright E, Yasmeen N, Gibbons C, Holmen Moller A.** The comparative efficacy of brodalumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic literature review and network meta-analysis. *J Dermatolog Treat* 2018:1-12.



## Anhang

**Table 2** Summary of results for drugs and doses sorted by drug class

Drug class	Drug/dose	PASI 75		PASI 90		PASI 100		Primary endpoint (weeks)
		RD (95% CI)	NNT	RD (95% CI)	NNT	RD (95% CI)	NNT	
Anti-TNF	Adalimumab load (80 mg week 0 + 40 mg week 1) + 40 mg EOW	0.62 (0.58–0.67)	1.61	0.43 (0.39–0.46)	2.32	0.18 (0.12–0.24)	5.55	12–16
	Etanercept 100 mg/wk	0.44 (0.40–0.48)	2.27	0.22 (0.18–0.25)	4.54	0.05 (0.04–0.07)	20	12
	Etanercept 50 mg/wk	0.31 (0.27–0.35)	3.22	0.10 (0.07–0.13)	10	0.06 (0.01–0.10)	16.6	12
	Infliximab 5 mg/kg	0.76 (0.73–0.79)	1.31	0.53 (0.46–0.60)	1.88	ND	ND	10
	Overall pooled effect	0.54 (0.47–0.60)	1.85	0.28 (0.21–0.35)	3.57	0.10 (0.04–0.16)	10	–
Anti-IL-12/23	Ustekinumab 90 mg	0.67 (0.60–0.74)	1.49	0.42 (0.30–0.54)	2.38	0.15 (0.07–0.22)	6.66	12
	Ustekinumab 45 mg	0.64 (0.60–0.69)	1.56	0.45 (0.35–0.55)	2.22	0.16 (0.10–0.21)	6.25	12
	Overall pooled effect	0.65 (0.62–0.69)	1.53	0.44 (0.37–0.51)	2.27	0.15 (0.11–0.19)	6.66	–
Anti-IL-17	Brodalumab 210 mg	0.79 (0.76–0.82)	1.26	0.75 (0.61–0.89)	1.33	0.44 (0.35–0.53)	2.27	12
	Brodalumab 140 mg	0.64 (0.57–0.70)	1.56	0.72 (0.57–0.86)	1.38	0.26 (0.23–0.30)	3.84	12
	Ixekizumab 160 mg week 0 and 80 mg every 2 weeks	0.84 (0.81–0.88)	1.19	0.69 (0.65–0.72)	1.44	0.37 (0.35–0.40)	2.70	12
	Secukinumab 300 mg	0.76 (0.71–0.81)	1.31	0.53 (0.46–0.60)	1.88	0.28 (0.22–0.34)	3.57	12
	Overall pooled effect	0.76 (0.70–0.82)	1.31	0.61 (0.54–0.68)	1.63	0.35 (0.30–0.40)	2.85	–
Small molecule inhibitors (anti-JAK/anti-PD4)	Tofacitinib 10 mg	0.53 (0.47–0.58)	1.88	0.36 (0.33–0.39)	2.77	ND	ND	12
	Tofacitinib 5 mg	0.34 (0.31–0.38)	2.94	0.19 (0.17–0.22)	5.26	ND	ND	12
	Apremilast 30 mg bid	0.30 (0.23–0.36)	3.33	ND	ND	ND	ND	16
	Overall pooled effect	0.43 (0.30–0.55)	2.32	0.27 (0.13–0.42)	3.7	ND	ND	–

PASI Psoriasis Area and Severity Index, RD risk difference, CI confidence interval, NNT number needed to treat, EOW every other week, bid twice daily, JAK Janus kinase, PD4 phosphodiesterase 4, ND not determined, TNF tumor necrosis factor, IL interleukin

Abbildung 1: aus de Carvalho AV et al., 2017 [3]

**Tabelle 2:** aus EDF, 2015 [6]: Table 1: Strength of recommendations: wording, symbols and implications

Strength	Wording	Symbols	Implications
<u>Strong</u> recommendation for the use of an intervention	“We recommend ...”	↑↑	We believe that all or almost all informed people would make that choice. Clinicians will have to spend less time on the process of decision making, and may devote that time to overcome barriers to implementation and adherence. In most clinical situations, the recommendation may be adopted as a policy.
<u>Weak</u> recommendation for the use of an intervention	“We suggest ...”	↑	We believe that most informed people would make that choice, but a substantial number would not. Clinicians and health care providers will need to devote more time on the process of shared decision making. Policy makers will have to involve many stakeholders and policy making requires substantial debate.

<u>No</u> recommendation with respect to an intervention	“We cannot make a recommen- dation with re- spect to ...”	0	At the moment, a recommendation in favour or against an intervention cannot be made due to certain reasons (e. g., no evidence data available, conflicting outcomes, etc.)
<u>Weak</u> recommen- dation <u>against</u> the use of an interven- tion	“We suggest not (using) ...”	↓	We believe that most informed people would make a choice against that intervention, but a substantial number would not.
<u>Strong</u> recommen- dation <u>against</u> the use of an interven- tion	“We recommend not (using) ...”	↓↓	We believe that all or almost all informed people would make a choice against that intervention. This recommendation can be adopted as a policy in most clinical situations.