

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

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

**und**

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

**Vorgang: 2020-B-203 Bimekizumab**

Stand: September 2020

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

### Bimekizumab [mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis]

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

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

*Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“*

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

Phototherapie: NB-UV-B-Bestrahlungen, Photosoletherapie

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

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  
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  
Beschluss zu Tildrakizumab vom 02.05.2019  
Beschluss zu Risankizumab erwartet am 22.11.2019

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

*Siehe systematische Literaturrecherche*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Bimekizumab	<u>Erwartetes Anwendungsgebiet:</u> Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie 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.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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.
Tildrakizumab L04AC17 Ilumetri®	Ilumetri® ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.
Risankizumab L04AC18 Skyrizi™	Skyrizi wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.
Certolizumab Pegol Cimzia®	Cimzia ist zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen indiziert, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind.
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	Schwere Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, und der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

M01CX01 Lantarel® Tabletten	nicht ausreichend behandelbar sind.
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.
Methotrexat L04AX03 z.B. Mundipharma Inj. Lösung im Fertigpen	Methotrexat Mundipharma ist angezeigt zur Behandlung von: [...] - schwerer therapieresistenter beeinträchtigender Psoriasis vulgaris, die nicht ausreichend auf andere Therapieformen wie Phototherapie, PUVA und Retinoide anspricht, sowie schwerer Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, [...]
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: [...] - Erythemato-squamöse Dermatosen: z. B. Psoriasis pustulosa, Pityriasis rubra pilaris, Parapsoriasis-Gruppe (DS: c –a) [...] (Stand: 08/2010)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

**Vorgang: 2020-B-203 (Bimekizumab)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 20. Juli 2020

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse .....	5
3.2 Cochrane Reviews .....	13
3.3 Systematische Reviews.....	18
3.4 Leitlinien.....	26
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	72
Referenzen .....	74
Anhang .....	77

## **Abkürzungsverzeichnis**

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization



## 1 Indikation

Behandlung der Plaque-psoriasis bei erwachsenen Patienten.

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Plaque Psoriasis* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 04.06.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1058 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 25 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse

---

#### **G-BA, 2019 [14].**

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 – Risankizumab vom 22. November 2019

#### **Anwendungsgebiet**

Skyrizi™ wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

- a) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Adalimumab oder Guselkumab oder Ixekizumab oder Secukinumab

- b) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Adalimumab oder Brodalumab oder Guselkumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab

#### **Ausmaß des Zusatznutzens**

- a) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Risankizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:  
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- b) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Risankizumab gegenüber Ustekinumab:  
Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

---

#### **G-BA, 2019 [7].**

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 – Tildrakizumab vom 02. Mai 2019

#### **Anwendungsgebiet**

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

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

- a) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen.

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Adalimumab oder Guselkumab oder Ixekizumab oder Secukinumab

- b) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Adalimumab oder Guselkumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

- a) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Tildrakizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

### **G-BA, 2018 [13].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Mai 2018 / 24. Juli 2018 - Guselkumab

### **Anwendungsgebiet**

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

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

- a) Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Guselkumab zur Behandlung erwachsener 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

- b) Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Guselkumab zur Behandlung erwachsener 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

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

- a) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Fumarsäureester:  
Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
- b) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab:  
Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

---

### **G-BA, 2018 [11].**

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

### **Anwendungsgebiet**

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

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

- a) Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die eine systemische Arzneimitteltherapie benötigen, ist:  
Fumarsäureester oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Secukinumab
- b) Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Dimethylfumarat zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris, die auf andere systemische Therapien einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder orale PUVA1 (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

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

- a) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:  
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- b) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:  
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

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

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. März 2018 - Brodalumab

### **Anwendungsgebiet**

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

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

- a) 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

- b) 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

### **Ausmaß des Zusatznutzens**

- a) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Fumarsäureester:  
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
- b) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ustekinumab:  
Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

---

### **G-BA, 2018 [8].**

Richtlinie 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 20. September 2018; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 13.12.2018 B7); in Kraft getreten am 14. Dezember 2018

### **Anwendungsgebiet**

(...) 15. Balneophototherapie

#### § 1 Indikation

Die unter § 2 genannten Verfahren zur Balneophototherapie dürfen bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung als vertragsärztliche Leistungen erbracht werden. Von einem mittelschweren bis schweren Verlauf wird in der Regel bei einem PASI-Score größer 10 ausgegangen. Für Patienten mit primär palmoplantarer Ausprägung gilt dieser Grenzwert bei der Bade-PUVA-Behandlung nicht.

#### § 2 Anerkannte Verfahren

(1) Die Balneophototherapie kann als Photosoletherapie oder als Bade-PUVA erbracht werden.

(2) Für die Photosoletherapie stehen die synchrone und die asynchrone Anwendung zur Verfügung. Die synchrone Photosoletherapie besteht aus dem gleichzeitigen Bad in einer 10-prozentigen Tote-See-Salzlösung und einer Bestrahlung mit UV-B-Schmalbandspektrum (UV-B 311 nm) unter Verwendung von dafür nach Medizinprodukte-Betreiberverordnung (MPBetreibV) zugelassenen Behandlungssystemen. Bei der asynchronen Photosoletherapie erhält der Patient zuerst ein 20-minütiges Bad mit 25-prozentiger Kochsalzlösung und anschließend die Lichtbehandlung unter Anwendung von UV-Bestrahlungsgeräten mit Breitband-UV-B oder Schmalband-UV-B (311 nm) oder selektiver UV-B (SUP). Die asynchrone Photosoletherapie kann als Vollbad oder als Folienbad durchgeführt werden. Wird die asynchrone Photosoletherapie mit Hilfe einer Folie durchgeführt, liegt der Patient in einer mit warmen Leitungswasser gefüllten Badewanne, von einer Folie umhüllt, in die 4 bis 10 Liter einer 25-prozentigen Kochsalz-Lösung gegossen wurden. Die verwendete Folie muss für das Baden von Menschen in dieser Salzlösung geeignet sein.

(3) Die Bade-PUVA besteht aus einem Bad von 20 Minuten Dauer in einer lichtsensibilisierenden Lösung unter Verwendung einer für die Bade-PUVA arzneimittelrechtlich zugelassenen 8-Methoxypsoralen-Lösung mit nachfolgender UV-A-Bestrahlung; die hochdosierte selektive UV-A1-Bestrahlung ist hierbei nicht zu verwenden.

(4) Die Balneophototherapie darf nur in einer ärztlich geleiteten Betriebsstätte erfolgen. Eine nach dem Bad durchzuführende Lichtbehandlung muss unmittelbar im zeitlichen Anschluss an das Bad erfolgen.

### § 3 Häufigkeit und Anzahl der Anwendungen

(1) Bei allen Verfahren zur Balneophototherapie ist eine Behandlungshäufigkeit von 3 bis 5 Anwendungen pro Woche anzustreben. Die Behandlung ist auf höchstens 35 Einzelanwendungen beschränkt (Behandlungszyklus). Ein neuer Behandlungszyklus kann frühestens 6 Monate nach Abschluss eines vorangegangenen Behandlungszyklus erfolgen.

(2) Absatz 1 gilt auch, wenn während der Behandlung ein Wechsel der verschiedenen Formen der Balneophototherapie vorgenommen wird.

### § 4 Eckpunkte zur Qualitätssicherung

(1) Die Leistungen nach § 2 können nur von Fachärzten für Haut- und Geschlechtskrankheiten zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erbracht und abgerechnet werden, die über Kenntnisse, Erfahrungen und Fertigkeiten mit der Lichtbehandlung verfügen.

(2) Im Rahmen der Behandlung sind vom Arzt zu gewährleisten:

- die Aufklärung der Patienten insbesondere auch über unerwünschte Wirkungen (z. B. Entwicklung von Malignomen) und Wechselwirkungen der Behandlung (z. B. Interaktion mit Medikamenten),
- die fachgerechte Durchführung der Bade- und Lichtbehandlung insbesondere im Hinblick auf die Handhabung und Einstellung der Behandlungsgeräte, die Umsetzung des anzuwendenden Behandlungsschemas sowie die Schulung des medizinischen Personals,
- die unmittelbare Erreichbarkeit des Arztes während der Behandlung, die fachgerechte, regelmäßige Wartung der Therapiegeräte inklusive der Kontrolle der Gerätedosimetrie,
- die Durchführung in geeigneten Räumlichkeiten.

### § 5 Dokumentation

Der behandelnde Arzt hat die Ausgangsbefunde (u. a. PASI-Wert) sowie den Behandlungsverlauf, die durchschnittliche Anzahl der Behandlungen pro Woche und Gesamtbehandlungsanzahl zu dokumentieren. Die Dokumentationen sind auf Verlangen den Kassenärztlichen Vereinigungen für Qualitätssicherungsmaßnahmen vorzulegen. (...)

---

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

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. August 2017 - Ixekizumab

#### **Anwendungsgebiet**

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

- a) 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)
- b) 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 des Zusatznutzens**

- a) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Fumarsäureester:  
Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
- b) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ustekinumab:  
Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

---

### **G-BA, 2017 [15].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 27. November 2015 / 17. August 2017 - Secukinumab (erneute Nutzenbewertung)

#### **Anwendungsgebiet**

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

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

- 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)

- 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 des Zusatznutzens

- a) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Fumarsäureester:  
Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

- b) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Ustekinumab:

Patientenpopulation B 1) Patienten mit einer Biologika-Vorbehandlung:

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Patientenpopulation B 2) Patienten ohne eine Biologika-Vorbehandlung:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

---

### G-BA, 2015 [10].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 6. August 2015 - Apremilast

### 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 des Zusatznutzens**

- Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:  
Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## 3.2 Cochrane Reviews

---

### **Sbidian E et al., 2020 [23].**

(update of a Cochrane Review first published in 2017)

Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis

#### **Fragestellung**

To compare the efficacy and safety of conventional systemic agents, small molecules, and biologics for people with moderate-to-severe psoriasis, and to provide a ranking of these treatments according to their efficacy and safety.

#### **Methodik**

##### Population:

- adults (over 18 years of age) with moderate-to-severe plaque psoriasis or psoriatic arthritis whose skin had been clinically diagnosed with moderate-to-severe psoriasis and who were at any stage of treatment

##### Intervention:

- Systemic conventional treatments (acitretin, ciclosporin, fumaric acid esters, methotrexate), small molecules (apremilast, tofacitinib, BMS-986165), anti-TNF alpha (etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab), anti-IL12/23 (ustekinumab), anti-IL17 (secukinumab, ixekizumab, brodalumab, bimekizumab), and anti-IL23 (guselkumab, tildrakizumab, risankizumab, mirikizumab)

##### Komparator:

- placebo or another active agent

##### Endpunkte:

- primary outcomes of this review
  - proportion of participants who achieved clear or almost clear skin (at least Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 90 at induction phase (from 8 to 24 weeks after the randomisation),
  - proportion of participants with serious adverse effects (SAEs) at induction phase.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- We updated our research using the following databases to January 2019: the Cochrane Skin Specialised Register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, Embase, LILACS and the conference proceedings of a number of dermatology meetings. We also searched five trials registers and the US Food and Drug Administration (FDA) and European Medicines Agency (EMA) reports (until June 2019). We checked the reference lists of included and excluded studies for further references to relevant RCTs.

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- GRADE

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

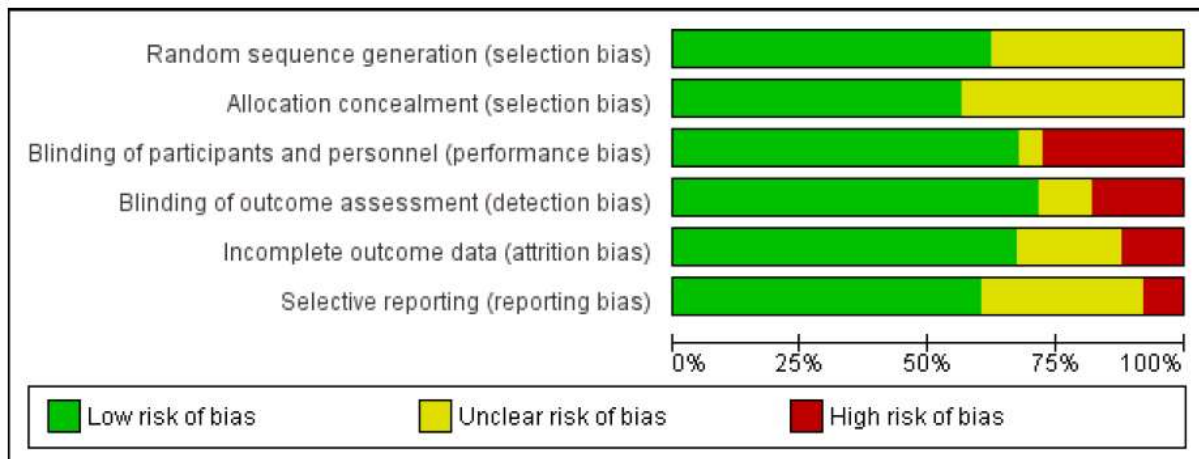
- 140 studies enrolled 51,749 people (mainly recruited from a hospital) with moderate-to-severe psoriasis

### Charakteristika der Population/Studien:

- 34,624 men and 16,529 women (unknown for the remaining 596 participants);
- the overall average age was 45 years,
- the overall mean PASI score at the start of the study was 20 (range: 9.5 to 39), indicating a high level of disease severity.
- Most studies (n = 82) compared the systemic medicine with a placebo treatment, 41 trials compared systemic treatments with other systemic treatments, and 17 trials compared systemic treatments with systemic treatments and placebo.
- Most studies were short-term; 117 trials were multicentric trials (2 to 231 centres).
- Most studies (107/140) declared pharmaceutical-company funding and 22 studies did not report the source of funding.

### Qualität der Studien:

- For overall risk of bias across studies, 41 trials were at low risk of bias. We categorised fewer than half of the studies (57/140) as being at high risk of bias. Among the high-risk group, seven studies had only one high 'Risk of bias' domain with all the other dimensions at low risk. We categorised the remaining 42 studies as being at unclear risk of bias because we assessed one or more criteria as unclear. Among the unclear 'Risk of bias' group, 13 studies had only one unclear risk of bias with all the other dimensions at low risk.



- We rated the certainty of the evidence as ranging from very low (mainly conventional medicines) to high (mainly biological medicines). We downgraded the certainty of the evidence due to risks of bias (concerns with the study methods) and then for either inconsistent results or imprecision (inaccuracy).

### Studienergebnisse:

- The proportion of participants who achieved clear or almost clear skin, e.g. PASI 90















Direct Evidence

- In terms of reaching PASI 90, anti-IL17 treatments (secukinumab, ixekizumab, and brodalumab) were more effective than placebo (risk ratio at class level (RR) 30.58, 95% confidence interval (CI) 21.73 to 43.03).
- These findings were also confirmed for anti-IL23 (guselkumab, tildrakizumab and risankizumab) (class-level RR 23.70, 95% CI 16.63 to 33.76); anti-IL12/23 (ustekinumab) (RR 20.02, 95% CI 13.01 to 30.81); anti-TNF alpha (infliximab, etanercept, adalimumab, and certolizumab) (class-level RR 13.59, 95% CI 10.63 to 17.38); and small molecules (apremilast, tofacitinib, and oral tyrosine kinase 2 (TYK2) inhibitor) (class-level RR 7.09, 95% CI 5.05 to 9.95).
- Both infliximab and adalimumab were more effective than methotrexate (respectively: RR 2.86, 95% CI 2.15 to 3.80; and RR 3.73, 95% CI 2.25 to 6.19), and secukinumab was more effective than FAEs (RR 8.31, 95% CI 4.23 to 16.35).
- Ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, and certolizumab were more effective than etanercept. Secukinumab, ixekizumab, brodalumab, and risankizumab were more effective than ustekinumab. Guselkumab and risankizumab were more effective than adalimumab.
- No significant difference was observed between etanercept and tofacitinib or apremilast for this outcome (reaching PASI 90)

#### NMA

- All of the interventions appeared superior to placebo in terms of reaching PASI 90. Anti-IL17 treatment was associated with a higher chance of reaching PASI 90 compared to all of the interventions except anti-IL23 (RR 1.25, 95% CI 0.99 to 1.99): versus anti-IL12/23 (RR 1.52, 95% CI 1.26 to 1.83); versus anti-TNF alpha (RR 2.20, 95% CI 1.80 to 2.69); versus small molecules (RR 3.26, 95% CI 2.27 to 4.67); versus conventional systemic agents (RR 6.31, 95% CI 4.64 to 8.59). In terms of reaching PASI 90, all of the biologic interventions (anti-IL17, anti-IL12/23, anti-IL23, anti-TNF alpha) appeared significantly superior to the small molecule class of treatments and the conventional systemic class of treatments. Small molecules were associated with a higher chance of reaching PASI 90 compared to conventional systemic agents (RR 1.94, 95% CI 1.28 to 2.94).
- All of the anti-IL17 drugs (ixekizumab, secukinumab and brodalumab) and all of the anti-IL23 drugs (risankizumab and guselkumab) except tildrakizumab were significantly more effective than ustekinumab and three anti-TNF alpha agents: adalimumab, certolizumab and etanercept. Adalimumab and ustekinumab were superior to certolizumab (RR 1.47, 95% CI 1.05 to 2.06 and RR 1.42, 95% CI 1.05 to 1.92, respectively) and etanercept (RR 1.83, 95% CI 1.51 to 2.23 and RR 1.77, 95% CI 1.56 to 2.00, respectively).
- Safety: We found no significant difference in serious adverse effects (SAEs) (i.e. serious side effects) when comparing any of the assessed treatments with placebo. However, as the evidence on safety was of very low to moderate quality, we cannot be sure of these results.

### Any systematic treatment vs. placebo – PASI 90

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	SUCRA <sup>c</sup>	N <sup>o</sup> of participants (studies) <sup>d</sup>	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with placebo <sup>b</sup>	Risk with any systemic treatment					
<b>Infliximab</b>	Moderate		RR 29.52 (19.94 to 43.70)	88.5	1651 (5 RCTs)	 MODERATE	Downgraded by 1 level due to inconsistency: inconsistent loops of evidence
	15 per 1000	443 per 1000 (299 to 656)					
<b>Irekizumab</b>	Moderate		RR 28.12 (23.17 to 34.12)	88.3	3268 (4 RCTs)	 MODERATE	Downgraded by 1 level due to inconsistency: inconsistent loops of evidence
	15 per 1000	422 per 1000 (348 to 512)					
<b>Risankizumab</b>	Moderate		RR 27.67 (22.86 to 33.49)	87.5	1476 (4 RCTs)	 HIGH	-
	15 per 1000	415 per 1000 (343 to 502)					
<b>Bimekizumab</b>	Moderate		RR 58.64 (3.72 to 923.86)	83.5	250 (1 RCT)	 LOW	Downgraded by 2 levels due to imprecision: wide CI
	15 per 1000	890 per 1000 (56 to 1000)					
<b>Guselkumab</b>	Moderate		RR 25.64 (20.90 to 31.95)	81	1767 (5 RCTs)	 MODERATE	Downgraded by 1 level due to risk of bias: 1 study contributing to this estimate at high risk of bias in selective reporting domain
	15 per 1000	388 per 1000 (313 to 479)					
<b>Secukinumab</b>	Moderate		RR 23.97 (20.03 to 28.70)	75.4	2895 (8 RCTs)	 HIGH	-
	15 per 1000	360 per 1000 (300 to 431)					
<b>Brodalumab</b>	Moderate		RR 21.96 (18.17 to 26.53)	68.7	4109 (5 RCTs)	 MODERATE	Downgraded by 1 level due to risk of bias: 3 studies contributing to this estimate at high risk of bias in selective reporting domain
	15 per 1000	329 per 1000 (273 to 398)					
<b>Adalimumab</b>	Moderate		RR 17.82 (14.62 to 21.72)	58.1	3421 (9 RCTs)	 MODERATE	Downgraded by 1 level due to inconsistency: inconsistent loops of evidence
	15 per 1000	267 per 1000 (219 to 326)					
<b>Ustekinumab</b>	Moderate		RR 17.17 (14.44 to 20.42)	55.6	4231 (9 RCTs)	 HIGH	-
	15 per 1000	258 per 1000 (217 to 306)					
<b>Tildrakizumab</b>	Moderate		RR 17.08 (12.93 to 22.56)	55.8	1903 (3 RCTs)	 HIGH	-
	15 per 1000	256 per 1000 (194 to 338)					
<b>Oral tyrosine kinase 2 (TYK2) inhibitor</b>	Moderate		RR 13.99 (1.99 to 98.10)	51.5	267 (1 RCT)	 LOW	Downgraded by 2 levels due to imprecision: wide CI
	15 per 1000	210 per 1000 (30 to 1000)					
<b>Certolizumab</b>	Moderate		RR 12.11 (8.78 to 16.71)	42.5	1026 (4 RCTs)	 MODERATE	Downgraded by 1 level due to risk of bias: 1 study at high risk of bias in blinding of participants and personnel (performance bias)
	15 per 1000	182 per 1000 (132 to 251)					
<b>Ciclosporin</b>	Moderate		RR 9.88 (5.45 to 17.91)	33.4	0 RCTs)	 VERY LOW	Downgraded by 2 levels due to risk of bias/1 level due to imprecision: the studies contributing to this estimate are mostly at high risk of bias, and wide CI
	15 per 1000	148 per 1000 (82 to 269)					
<b>Etanercept</b>	Moderate		RR 9.72 (8.12 to 11.63)	33	5650 (14 RCTs)	 MODERATE	Downgraded by 1 level due to risk of bias: 1 study contributing to this estimate is at high
	15 per 1000						



	15 per 1000	146 per 1000 (122 to 174)					risk of bias in blinding domains (blinding of participants and personnel (performance bias))
<b>Methotrexate</b>	Moderate		RR 9.78 (7.15 to 13.37)	32.9	318 (3 RCTs)	ⓁⓁⓁⓁ LOW	Downgraded by 1 level due to inconsistency (inconsistent loops of evidence) and 1 level due to risk of bias: 1 study at high risk of bias in selective reporting (reporting bias)
	15 per 1000	147 per 1000 (107 to 201)					
<b>Tofacitinib</b>	Moderate		RR 8.19 (6.53 to 10.29)	33.4	3092 (5 RCTs)	ⓁⓁⓁⓁ LOW	Downgraded by 2 level due to risk of bias: 2 studies at high risk of bias in incomplete outcome data domain and 1 study at high risk of bias in incomplete outcome data (attrition bias) domain
	15 per 1000	123 per 1000 (98 to 154)					
<b>Apremilast</b>	Moderate		RR 7.30 (4.26 to 12.51)	21.9	2029 (5 RCTs)	ⓂⓂⓂⓂ MODERATE	Downgraded by 1 level due to risk of bias: studies contributing to the estimates at high risk of bias in selective reporting domain
	15 per 1000	110 per 1000 (64 to 188)					
<b>Fumaric acid</b>	Moderate		RR 3.65 (2.49 to 5.36)	9.8	704 (1 RCT)	ⓁⓁⓁⓁ VERY LOW	Downgraded by 2 levels due to risk of bias, and 1 level due to imprecision: the studies indirectly contributing to this estimate at high risk of bias in blinding domain, and only 1 study contributed to the direct estimation
	15 per 1000	55 per 1000 (37 to 80)					
<b>Acitretin</b>	Moderate		RR 2.13 (0.37 to 12.16)	8.1	(0 RCTs)	ⓁⓁⓁⓁ VERY LOW	Downgraded by 2 levels due to imprecision (wide CI including 1) and 1 level due to risk of bias as the studies indirectly contributing to this estimate at high risk in blinding domain
	15 per 1000	32 per 1000 (6 to 182)					

\*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

## Fazit der Autoren

- compared with placebo, all treatments (assessed in the following groupings: anti-IL17, anti-IL12/23, anti-IL23, and anti-TNF alpha (i.e. the treatments known as the biologics); small molecule treatments; and conventional systemic agents) were significantly more effective in treating psoriasis when assessed using an index that required 90% improvement (PASI 90).
- (PASI 90), the biologic treatments anti-IL17, anti-IL12/23, anti-IL23, and anti-TNF alpha appeared to work significantly better than the small molecules and the conventional systemic agents
- when assessing the ability to reach PASI 90, infliximab, all of the anti-IL17 drugs (ixekizumab, secukinumab, bimekizumab, and brodalumab) and the anti-IL23 drugs (risankizumab and guselkumab, but not tildrakizumab) were significantly more effective than ustekinumab and three anti-TNF alpha agents: adalimumab, certolizumab and etanercept. Adalimumab and ustekinumab were superior to certolizumab and etanercept. We found no significant difference between tofacitinib or apremilast and two conventional drugs: ciclosporin and methotrexate.
- We found no significant difference between any of the interventions and the placebo for the risk of SAEs. Nevertheless, the SAE analyses were based on a very low number of events with low to very low certainty for just under half of the treatment estimates in total, and moderate for the others.

Our review shows that compared to placebo, the biologics infliximab, ixekizumab, risankizumab, bimekizumab, guselkumab, secukinumab and brodalumab were the best choices for achieving PASI 90 in people with moderate-to-severe psoriasis on the basis of moderate- to high certainty evidence (low-certainty evidence for bimekizumab). This NMA evidence is limited to induction therapy (outcomes were measured from 8 to 24 weeks after randomisation) and is not sufficient

for evaluation of longer-term outcomes in this chronic disease. Moreover, we found low numbers of studies for some of the interventions, and the young age (mean age of 45 years) and high level of disease severity (PASI 20 at baseline) may not be typical of patients seen in daily clinical practice.

Another major concern is that short-term trials provide scanty and sometimes poorly-reported safety data and thus do not provide useful evidence to create a reliable risk profile of treatments. Indeed, we found no significant difference in the assessed interventions and placebo in terms of SAEs, but the evidence for all the interventions was of very low to moderate quality. In order to provide long-term information on the safety of the treatments included in this review, it will also be necessary to evaluate non-randomised studies and post marketing reports released from regulatory agencies.

In terms of future research, randomised trials comparing directly active agents are necessary once high-quality evidence of benefit against placebo is established, including head-to-head trials amongst and between conventional systemic and small molecules, and between biological agents (anti-IL17 versus anti-IL23, anti-IL23 versus anti-IL12/23, anti-TNF alpha versus anti-IL12/23). Future trials should also undertake systematic subgroup analyses (e.g. assessing biological-naïve participants, baseline psoriasis severity, presence of psoriatic arthritis, etc.). Finally, outcome measure harmonisation is needed in psoriasis trials, and researchers should look at the medium- and long term benefit and safety of the interventions and the comparative safety of different agents.

### 3.3 Systematische Reviews

*Hinweis: Fokus der Studienextraktion - aktive Vergleiche*

---

#### **Ericksen CY et al., 2020 [3].**

Biologic therapies targeting the interleukin (IL)-23/IL-17 immune axis for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis

#### **Fragestellung**

This systematic review and meta-analysis evaluated the efficacy and safety of induction therapy (12–16 weeks) with biologic therapies targeting the IL-23/IL-17 immune axis for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis.

#### **Methodik**

##### Population:

- Participants had to be adults (18 years of age or above) with clinically diagnosed moderate-to-severe plaque psoriasis at any stage of treatment. Moderate-to-severe plaque psoriasis was defined as disease involvement of 10% or more of the total body surface area and a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score of 10 or more

##### Intervention:

- biological therapy targeting the IL-23/IL-17: ustekinumab, ixekizumab, secukinumab, brodalumab, guselkumab, tildrakizumab and risankizumab

#### Komparator:

- placebo or a systemic therapy approved for treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis

#### Endpunkte:

- outcomes were reported in week 12 or 16:
  - Proportion of study population who achieved a 90% reduction in Psoriasis Area and Severity Index (PASI90).
  - Proportion of study population that experienced adverse events (AEs) and serious adverse events (SAEs)

#### Recherche/Suchzeitraum:

- EMBASE and PubMed databases up to 2 January 2019

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- risk of bias (RoB) was assessed using Cochrane's 'RoB' tool

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- The 27 eligible RCTs included four trials of ustekinumab,(13–16) four of ixekizumab,(17–19) six of secukinumab,(20–24) five of brodalumab, (25–28) three of guselkumab,(29–31) three of tildrakizumab (32,33) and two of risankizumab (34).

#### Qualität der Studien:

- Low risk of bias (siehe Anhang, Abbildung 1)

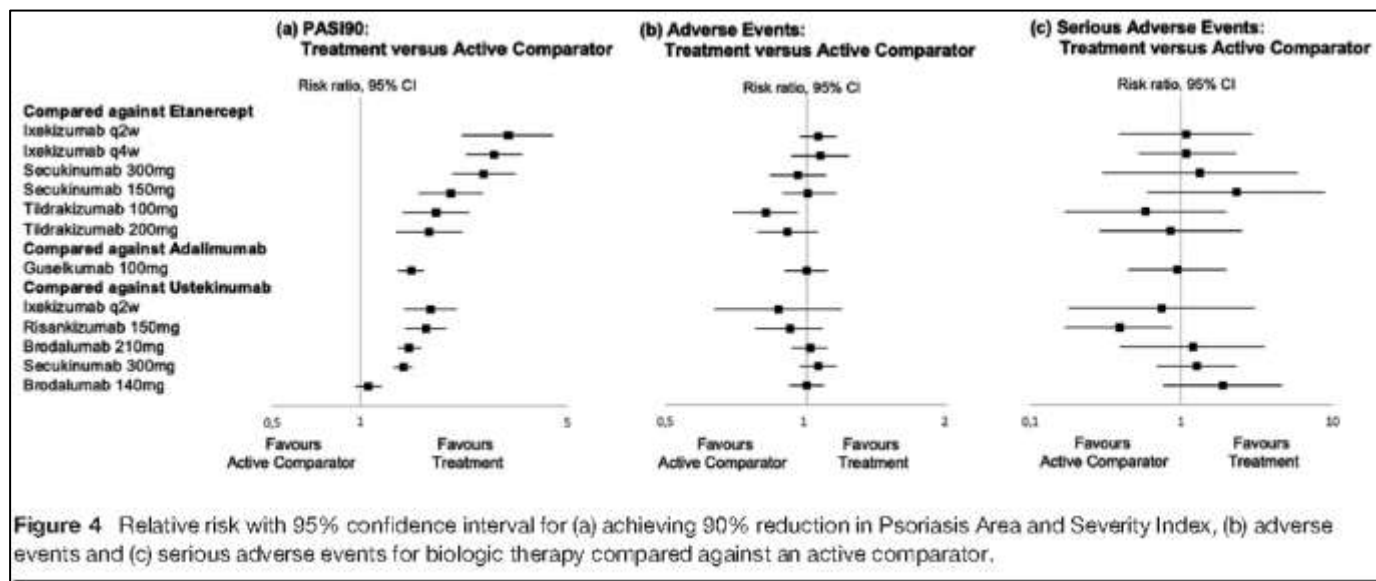
#### Studienergebnisse:

##### Fokus auf Ergebnisse aktiv-kontrollierter Studien

- Etanercept-controlled trials
  - Three biologics were compared to etanercept, and they were all superior to etanercept in terms of achieving PASI 90 at week 12
  - There was no increased risk of AEs or SAEs with any of the biologics compared to etanercept, and there was a lower risk of AEs with tildrakizumab 100 mg
- Adalimumab-controlled trials
  - Guselkumab was the only biologic to be compared to adalimumab. At week 16, guselkumab 100 mg was superior to adalimumab in terms of achieving PASI 90,
  - was no increased risk of AEs or SAEs
- Ustekinumab-controlled trials
  - Four biologics were compared to ustekinumab and were all, except brodalumab 140 mg, superior to ustekinumab in terms of achieving PASI 90 at weeks 12–16. Compared to ustekinumab, ixekizumab q2w had the greatest RR of achieving PASI 90 followed by risankizumab 150 mg, brodalumab 210 mg and secukinumab 300 mg (Table 2).
  - There was no increased risk of AEs or SAEs with any of the biologics compared to ustekinumab, and there was a lower risk of SAEs with risankizumab 150 mg



Treatment	PASI90 risk ratio [95% CI]	Trials (n)
<b>Compared against etanercept</b>		
Ixekizumab q2w	3.14 [2.22, 4.45]	2
Ixekizumab q4w	2.83 [2.29, 3.49]	2
Secukinumab 150 mg	2.02 [1.58, 2.59]	1
Secukinumab 300 mg	2.61 [2.06, 3.31]	1
Tildrakizumab 100 mg	1.81 [1.40, 2.34]	1
Tildrakizumab 200 mg	1.71 [1.32, 2.21]	1
<b>Compared against adalimumab</b>		
Guselkumab 100 mg	1.48 [1.35, 1.63]	2
<b>Compared against ustekinumab</b>		
Ixekizumab q2w	1.73 [1.41, 2.12]	1
Secukinumab 300 mg	1.40 [1.30, 1.50]	2
Brodalumab 140 mg	1.06 [0.96, 1.18]	2
Brodalumab 210 mg	1.46 [1.34, 1.60]	2
Risankizumab 150 mg	1.67 [1.42, 1.96]	2



### Fazit der Autoren

The IL-17 inhibitors were overall shown to have a higher efficacy than the IL-23 inhibitors during induction therapy. However, the IL-17 inhibitors had an increased risk of adverse events when compared to placebo, while there was no increased risk with any of the IL-23 inhibitors. In conclusion, induction therapy with IL-17 inhibitors is highly efficacious but carries a higher risk of adverse events than induction therapy with IL-23 inhibitors.

---

**Hou M et al., 2019 [16].**

Short-term effect and safety of a new generation of monoclonal antibodies targeting interleukin-23p19 for treatment of psoriasis: a systematic review and meta-analysis

**Fragestellung**

The effect and safety of monoclonal antibodies (mAbs) targeting the interleukin-23 (IL-23) p19 subunit for treatment of psoriasis has not previously been systematically evaluated

**Methodik**

Population:

- Participants diagnosed with psoriasis using criteria mainly including body surface area involvement  $\geq 10\%$ , physicians global assessment (PGA) score  $\geq 3$ , and psoriasis area and severity index (PASI score  $\geq 12$ )

Intervention:

- anti-IL-23p19 mAb

Komparator:

- tumour necrosis factor (TNF) antagonists

Endpunkte:

- PASI, PGA, DLQI and Safety

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Baidu Scholar, and Cochrane Library of Clinical Trials were searched from inception of the databases to January 1(st), 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

**Ergebnisse**

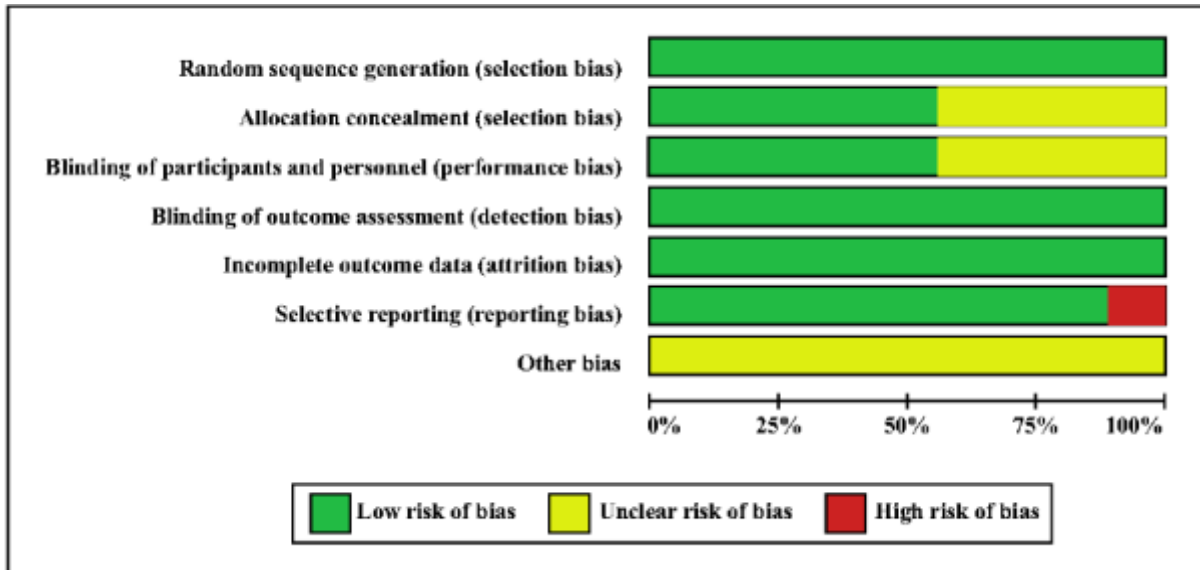
Anzahl eingeschlossener Studien:

- Nine RCTs with a total of 2,478 subjects

Charakteristika der Population:

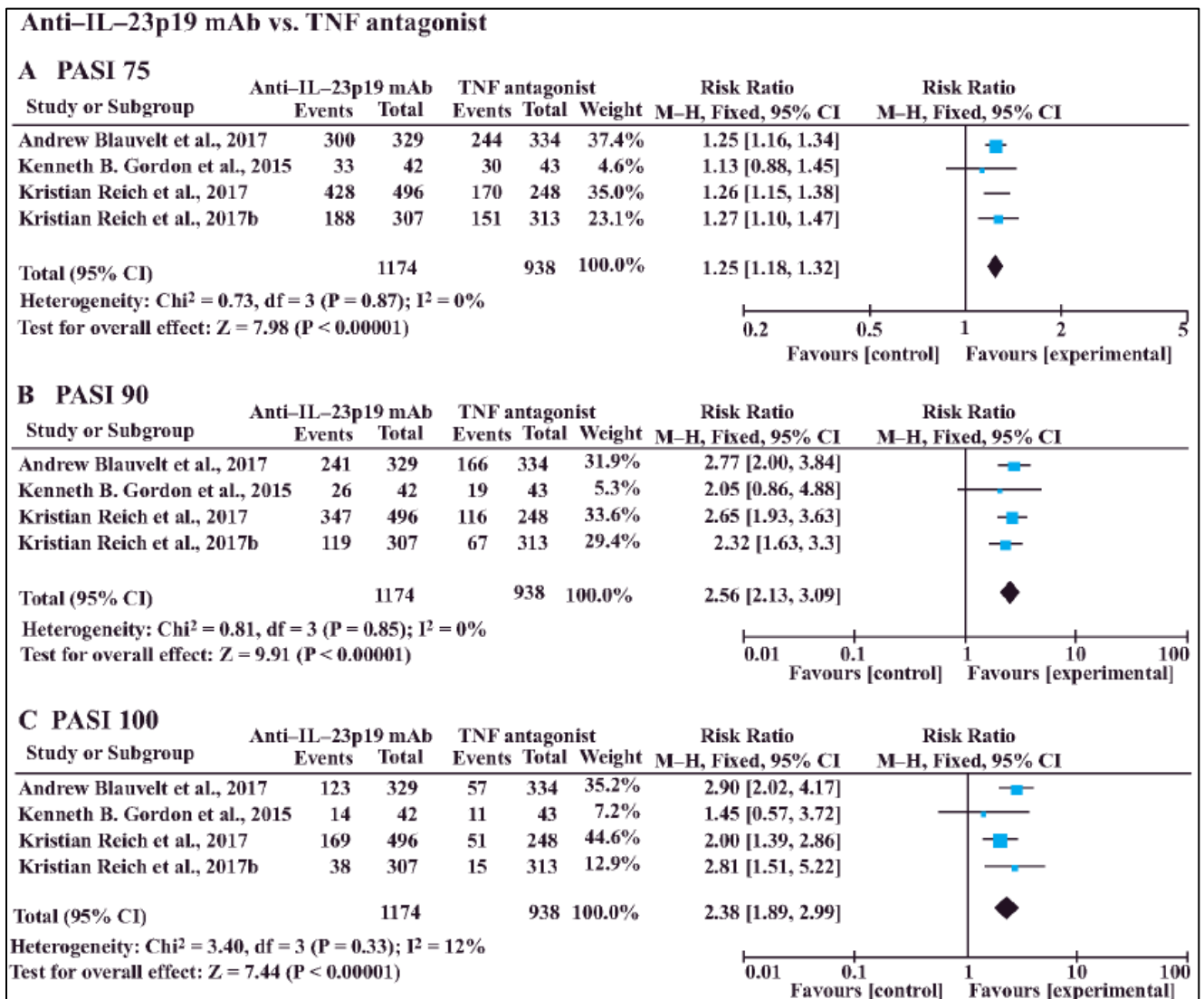
- Homogenität der Charakteristik eingeschlossenen Studienpopulation

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- PASI
  - A significant increase in PASI 75 (RR: 1.25; 95% CI: 1.18-1.32), PASI 90 (OR: 2.56; 95% CI: 2.13-3.09), PASI 100 (OR: 2.38, 95% CI: 1.89-2.99), and DLQI 0/1 (RR: 1.33; 95% CI: 1.20-1.47) was identified for anti-IL-23p19 mAb vs. tumour necrosis factor (TNF) antagonists for the treatment of psoriasis.
- PGA: k. Analysen für aktiven Vergleich
- DLQI
  - Significant improvement in DLQI of patients with anti-IL-23p19mAb vs. TNF antagonist (RR: 1,33: 95 % CI: 1,20-1,47), accompanied by a low level of homogeneity in included studies
- Safety
  - no significant difference in adverse events between placebo and TNF antagonists.



### Fazit der Autoren

Anti-IL-23p19 mAbs are effective with acceptable safety as therapy for psoriasis, and may be superior to TNF antagonists. More RCTs with a larger sample size are required to verify the current findings.

### Xu S et al., 2019 [25].

ggf. (assessed as up to date Jahr)

Treatment of plaque psoriasis with IL-23p19 blockers: A systematic review and meta-analysis

### Fragestellung

This meta-analysis is the first comprehensive analysis of the efficacy and safety of IL-23p19 inhibitors, and compared with inhibitors of different targets, so as to provide further reliable basis for clinical application and selection of different inhibitors.

## Methodik

### Population:

- patients were adults, and they had stable ( $\geq 6$  months) moderate-to-severe chronic plaque psoriasis (with or without psoriatic arthritis/PsA)

### Intervention:

- risankizumab, tildrakizumab or guselkumab

### Komparator:

- placebo, adalimumab, ustekinumab

### Endpunkte:

- PASI score reductions from baseline of 75% or more (PASI75), 90% or more (PASI90), 100% (PASI100), sPGA score of 0 or 1 (clear or almost clear), sPGA 0 (clear) and DLQI of 0 or 1.
- The safety parameters were adverse events (AEs), serious adverse events (SAEs), infections and discontinued owing to AEs

### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Web of Science, Cochrane Library, Elsevier Science Direct and Google Scholar databases (up to NOV. 20, 2018)

### Qualitätsbewertung der Studien:

- article quality was evaluated by modified Jadad scale

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 articles [14–24] contained 3190 plaque psoriasis patients with IL-23p19 blockers, and 1965 patients with controls (1101 patients with placebo, 625 patients with adalimumab and 239 patients with ustekinumab) were included

### Qualität der Studien:

- Article quality by modified Jadad scale:
  - 1 article score 4 (medium-quality)
  - 12 article score 7

### Studienergebnisse:

- IL-23p19 blockers versus adalimumab
  - significant differences in PASI100 (RR=1.851, 95% CI=1.538 to 2.229), PASI90 (RR=1.480, 95% CI=1.348 to 1.624), PASI75 (RR=1.246, 95% CI=1.177 to 1.318) and DLQI 0/1 (RR=1.398, 95% CI=1.242 to 1.575)
  - Safety: not significantly different from that of adalimumab
- IL-23p19 blockers versus ustekinumab
  - IL-23p19 inhibitors may be more effective than ustekinumab, which were analyzed from PASI100 (RR=2.430, 95% CI=1.828 to 3.229), PASI90 (RR=1.539, 95% CI=1.327 to

1.786), PASI75 (RR=1.252, 95% CI=1.146 to 1.368) and sPGA 0/1 (RR=1.286, 95% CI=1.162 to 1.422)

- Safety: no significant difference between IL-23p19 inhibitor and ustekinumab
- The comprehensive comparison of the drugs
  - the efficacy of guselkumab was better than that of adalimumab; 3) the efficacy of risankizumab was superior to ustekinumab; 4) there were no significant differences between all prevention therapeutic measures in the safety except that guselkumab and adalimumab were more tolerable than tildrakizumab.

Comparison	Efficacy (PASI75) (95%CI)	Safety (AEs) (95%CI)	
<b>ADA</b>	1.00 (0.77, 1.15)	1.08 (0.95, 1.52)	0.52 (0.39, 1.85)
<b>0.31 (0.21, 0.49)</b>	<b>GUS</b>	1.27 (0.90, 1.32)	0.55 (0.34, 2.12)
<b>37.36 (24.21, 63.43)</b>	<b>119.13 (76.74, 195.24)</b>	<b>PBO</b>	0.43 (0.37, 1.64)
0.55 (0.27, 1.18)	1.81 (0.84, 3.67)	<b>0.02 (0.01, 0.03)</b>	<b>RIS</b>
1.13 (0.55, 2.35)	<b>3.60 (1.74, 7.44)</b>	<b>0.03 (0.02, 0.05)</b>	1.93 (0.88, 4.99)
1.79 (0.79, 3.64)	<b>5.90 (2.50, 11.10)</b>	<b>0.05 (0.02, 0.08)</b>	<b>3.08 (1.86, 4.84)</b>
			<b>TIL</b>
			1.57 (0.64, 3.33)
			<b>UST</b>
			1.22 (1.16, 1.24)
			1.48 (0.98, 2.26)
			1.21 (1.01, 1.62)
			1.47 (0.85, 2.95)
			1.13 (0.76, 1.30)
			1.36 (0.64, 2.37)
			2.25 (0.93, 5.33)
			1.21 (0.84, 1.83)

Fig. D. Efficacy and safety of the 6 treatments. RIS: Risankizumab; TIL: Tildrakizumab; GUS: Guselkumab; UST: Ustekinumab; ADA: Adalimumab; PBO: placebo.

### Fazit der Autoren

This meta-analysis showed that IL-23p19 blockers had good efficacy and safety in patients with plaque psoriasis, and had a better efficacy than other types of inhibitors (adalimumab, ustekinumab) without other adverse events. Among three IL-23p19 blockers, guselkumab was the most efficacious treatments, and risankizumab was better tolerated than the others. But long-term safety and the maintenance of efficacy remains to be determined, future studies should focus more on long-term follow-up.

### 3.4 Leitlinien

**Smith CH et al., 2020 [24].**

*British Association of Dermatologists (BAD)*

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

#### **Zielsetzung**

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

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: This rapid update is part of an annual evidence review to factor in the latest evidence for biologic drugs evaluated in the 2017 publication of the guideline.

##### Recherche/Suchzeitraum:

- All searches were completed on 7th September 2018

##### LoE

- quality of the evidence will be assessed by GRADE for each outcome

Table I.3 Overall quality of outcome evidence in GRADE

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

## GoR

**Table 1** Strength of recommendation ratings

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

### Sonstige methodische Hinweise

- The following groups will be considered separately if data are available: Children (up to 12 yrs) & young people (12-18 yrs) Different psoriasis phenotypes – i.e. plaque, guttate, pustular (generalized pustular psoriasis, localized forms i.e. palmoplantar pustulosis and acrodermatitis continua of Hallopeau) and nail psoriasis People receiving a second biologic (after the failure of the first)



## Empfehlungen

### Using biologic therapy

**R1 (↑↑)** Initiation and supervision of biologic therapy for people with psoriasis should be undertaken by specialist physicians experienced in the diagnosis and treatment of psoriasis. Routine monitoring may be delegated to other healthcare professionals, for example clinical nurse specialists. Manage psoriatic arthritis and/or multimorbidity in consultation with the relevant healthcare professionals.

**R3 (↑↑)** Offer people with psoriasis who are starting biologic therapy the opportunity to participate in long-term safety registries (the British Association of Dermatologists Biologics and Immunomodulators Registry, BADBIR, in the U.K. and Republic of Ireland; [www.badbir.org](http://www.badbir.org)).

### Criteria for biologic therapy

**R4 (↑↑)** Offer biologic therapy to people with psoriasis requiring systemic therapy if methotrexate and ciclosporin have failed, are not tolerated or are contraindicated (see NICE guidelines CG153)<sup>7</sup> and the psoriasis has a large impact on physical, psychological or social functioning (for example, Dermatology Life Quality Index (DLQI) or Children's DLQI > 10 or clinically relevant depressive or anxiety symptoms) and one or more of the following disease severity criteria apply:

- the psoriasis is extensive [defined as body surface area (BSA) > 10% or Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 10]
- the psoriasis is severe at localized sites and associated with significant functional impairment and/or high levels of distress (for example nail disease or involvement of high-impact and difficult-to-treat sites such as the face, scalp, palms, soles, flexures and genitals).

**R5 (↑)** Consider biologic therapy earlier in the treatment pathway (e.g. if methotrexate has failed, is not tolerated or is contraindicated) in people with psoriasis who fulfil the disease severity criteria and who also have active psoriatic arthritis (see the NICE musculoskeletal conditions overview)<sup>8</sup> or who have psoriasis that is persistent, i.e. that relapses rapidly (defined as > 50% baseline disease severity within 3 months of completion of any treatment) off a therapy that cannot be continued in the long term (e.g. narrowband ultraviolet B and ciclosporin).

### Choice of biologic therapy: general considerations

**R13 (↑↑)** Before initiating or making changes to biologic therapy, take into account both psoriasis and psoriatic arthritis and manage treatment in consultation with a rheumatologist or paediatric rheumatologist. Be aware that the presence of and phenotype of psoriatic arthritis (e.g. peripheral vs. axial disease) may influence access to, choice of and dose of biologic therapy. Actively screen for psoriatic arthritis (in people without this diagnosis), using a validated tool, e.g. Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST), and be aware that the PEST may not detect axial arthritis/inflammatory back pain.

### Choice of biologic therapy in adults

**R15 (↑↑)** Offer any of the currently licensed biologic therapies as first-line therapy (and with reference to R18 and R19) to adults with psoriasis who fulfil the criteria for biologic therapy (see R4 and R5), using the decision aid (see File S1: Table S2) to inform treatment choice.

**R16 (↑↑)** Offer any of the currently licensed biologic therapies (and with reference to R18 and R19) when psoriasis has not responded to a first biologic therapy. Use the decision aid (see File S1: Table S2) and take into account all factors detailed in R14 to select the most appropriate agent.

**R17 (↑↑)** Offer a TNF antagonist (and with reference to R18 and R19) or an IL-17 antagonist\* as a first-line therapy to adults with psoriasis and who also have psoriatic arthritis, using the decision aid (see File S1: Table S2) to inform treatment choice.<sup>10-13</sup> \*Please note that brodalumab is not licensed for psoriatic arthritis.

**R18 (↑)** Consider etanercept for use in people where a TNF antagonist is indicated and other available biologic agents have failed or cannot be used, or where a short half-life is important.

**R19 (↑↑)** Reserve infliximab for use in people with very severe disease, or where other available biologic agents have failed or cannot be used, or where weight-based dosing is a priority.

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

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

- reiterate advice about modifiable factors contributing to poor response such as obesity and poor adherence (intentional or non-intentional)
- consider whether drug exposure is adequate (see R20)
- optimize adjunctive therapy (e.g. switch from oral to subcutaneous methotrexate)

- switch to an alternative biologic agent
- alternative or supplementary nonbiologic therapy approaches (e.g. inpatient topical therapy, phototherapy, or systemic therapies).

#### **Choice of biologic therapy in children and young people**

**R22 (↑↑)** Offer adalimumab (age  $\geq 4$  years), etanercept ( $\geq 6$  years) or ustekinumab ( $\geq 12$  years) to children and young people who fulfil the criteria for biologic therapy (see also R4 and R5).

**R23 (↑↑)** When a child's or young person's psoriasis responds inadequately to a first or subsequent biologic agent seek advice from a dermatologist with expertise in biologic therapy in this age group and consider any of the following strategies:

- reiterate advice about modifiable factors contributing to poor response (e.g. obesity and poor adherence)
- optimize adjunctive therapy (e.g. switch from oral to subcutaneous methotrexate)
- switch to an alternative biologic agent
- alternative or supplementary nonbiologic therapy approaches (e.g. inpatient topical therapy, or systemic therapies).

*Hinweis zur Leitlinie:*

Leitlinie für Patienten/Patientinnen mit Psoriasis und Psoriasis Arthritis

---

#### **Menter A et al., 2020 [17].**

*American Academy of Dermatology (AAD)*

Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies

#### **Zielsetzung**

This guideline will cover the use of oral-systemic, nonbiologic medication in the treatment of psoriasis.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Konsensusprozesse; externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; Gültigkeit der LL 5 Jahre.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and MEDLINE databases from January 1, 2011, through December 31, 2017

LoE / GoR

- 
- I. Good-quality patient-oriented evidence (ie, evidence measuring outcomes that matter to patients: morbidity, mortality, symptom improvement, cost reduction, and quality of life)
  - II. Limited-quality patient-oriented evidence
  - III. Other evidence, including consensus guidelines, opinion, case studies, or disease-oriented evidence (ie, evidence measuring intermediate, physiologic, or surrogate end points that may or may not reflect improvements in patient outcomes)
- 

Clinical recommendations were developed on the best available evidence tabled in the guideline. These are ranked as follows:

- 
- A. Recommendation based on consistent and good-quality patient-oriented evidence
  - B. Recommendation based on inconsistent or limited-quality patient-oriented evidence
  - C. Recommendation based on consensus, opinion, case studies, or disease-oriented evidence
- 

**Empfehlungen**

**Table III.** Strength of recommendation for methotrexate in psoriasis therapy

Recommendation No.	Recommendation	Strength of recommendation
1.1	Methotrexate is recommended for the treatment of moderate to severe psoriasis in adults.	A
1.2	Methotrexate is less effective than adalimumab and infliximab for cutaneous psoriasis.	A
1.3	Methotrexate is efficacious for treatment of psoriatic arthritis (peripheral arthritis, but not for axial involvement); in psoriatic arthritis, the efficacy of methotrexate is lower than TNF-inhibitors.	B
1.4	Recommended methotrexate dosage typically ranges from 7.5 to 25 mg weekly. The dose can be given as a single dose or in 3 doses over 24 hours.	B
1.5	Methotrexate can be administered orally or subcutaneously.	A
1.6	A test dose should be considered, especially in patients with impaired kidney function.	B
1.7	Administration of folic acid or folinic acid is recommended to reduce the incidence of GI and hepatic adverse effects. Large folic acid and folinic acid doses may reduce the efficacy of methotrexate.	A
1.8	Combination therapy with methotrexate and NB-UVB phototherapy can be considered for adult patients with generalized plaque psoriasis to enhance efficacy and lower cumulative doses of both treatments.	B

GI, Gastrointestinal; TNF, tumor necrosis factor; NB-UVB, narrowband ultraviolet B.

**Table IV.** Level of evidence of methotrexate therapy in psoriasis

Recommendation	Recommendation No.	Level of evidence	Studies
• Methotrexate use in psoriasis patients	1.1	I-III	19,27,28,33,35,37-39,65-69
• Methotrexate less effective than ADA or IFX	1.2	I-II	27,28,33,68,69
• Methotrexate treatment for psoriatic arthritis	1.3	I	31,32
• Methotrexate weekly dosage	1.4-1.7	I, III	15,16,18,20,22,23
• Methotrexate taken orally or subcutaneously			and expert
• Methotrexate test dose			consensus (1.7)
• Folic acid and folinic acid use with methotrexate treatment			
Combination therapy	1.8	I	37-39
• Methotrexate and NB-UVB			

ADA, Adalimumab; IFX, infliximab; NB-UVB, narrowband ultraviolet B.

**Table VII.** Strength of recommendation for the apremilast in psoriasis therapy

Recommendation No.	Recommendation	Strength of recommendation
2.1	Apremilast is recommended for the treatment of moderate to severe psoriasis in adults.	A

**Table VIII.** Level of evidence for apremilast in psoriasis therapy

Recommendation	Recommendation No.	Level of evidence	Studies
Apremilast and psoriasis	2.1	I	86,93-97

**Table X.** Strength of recommendation for cyclosporine therapy in psoriasis

Recommendation No.	Recommendation	Strength of recommendation
3.1	Cyclosporine is recommended for patients with severe, recalcitrant psoriasis.	A
3.2	Cyclosporine can be recommended for the treatment of erythrodermic, generalized pustular, and/or palmoplantar psoriasis.	B
3.3	Cyclosporine can be recommended as short-term interventional therapy in patients who flare up while on a pre-existing systemic therapy.	C

**Table XI.** Level of evidence for cyclosporine in psoriasis therapy

Recommendation	Recommendation No.	Level of evidence	Studies
Cyclosporine for psoriasis treatment	3.1	I-III	33,105,112,146,149
Cyclosporine treatment in different types of psoriasis	3.2	I	112
• Erythrodermic			
• General pustular			
• Palmoplantar			
Cyclosporine for psoriasis flare	3.3	III	Expert consensus

**Table XII.** Strength of recommendations for acitretin in psoriasis therapy

Recommendation No.	Recommendation	Strength of recommendation
4.1	Acitretin  can be recommended as monotherapy for plaque psoriasis.	B
4.2	Acitretin can be recommended for treatment of erythrodermic, pustular, and palmar-plantar psoriasis.	B
4.3	Acitretin can be recommended as combination therapy with PUVA for psoriasis.	B
4.4	Acitretin can be combined with BB-UVB for plaque psoriasis.*	B

BB-UVB, Broadband ultraviolet B; PUVA, psoralen plus ultraviolet A.

\*From the 2019 American Academy of Dermatology/National Psoriasis Foundation phototherapy psoriasis guideline.<sup>192</sup>

**Table XIII.** Level of evidence for acitretin therapy in psoriasis

Recommendation	Recommendation		Studies
	No.	Level of evidence	
Acitretin monotherapy for psoriasis	4.1	II	33,150,152,154 157,159,161,162,193
Acitretin in other psoriasis types	4.2	II	154 157,159,161,162
• Erythrodermic			
• Pustular			
Combination therapy			
• Acitretin + PUVA	4.3	I-II	154,155,174 177
• Acitretin + BB-UVB	4.4	I-II	170,171

BB-UVB, Broadband ultraviolet B; PUVA, psoralen plus ultraviolet A.

## Menter A et al., 2019 [18].

American Academy of Dermatology (AAD)

Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics

### Zielsetzung

This guideline will cover the use of biologic agents in the treatment of psoriasis in adults

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Konsensusprozesse; externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; Gültigkeit 5 Jahre.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and MEDLINE databases from January 1, 2008, to December 31, 2017

### LoE / GoR

- I. Good-quality patient-oriented evidence (ie, evidence measuring outcomes that matter to patients: morbidity, mortality, symptom improvement, cost reduction, and quality of life [QOL]).
- II. Limited-quality patient-oriented evidence.
- III. Other evidence including consensus guidelines, opinion, case studies, or disease-oriented evidence (ie, evidence measuring intermediate, physiologic, or surrogate end points that may or may not reflect improvements in patient outcomes).

Clinical recommendations were developed on the basis of best available evidence, as summarized in the tables in the guideline. These are ranked as follows:

- A. Recommendation based on consistent and good-quality patient-oriented evidence.
- B. Recommendation based on inconsistent or limited-quality patient-oriented evidence.
- C. Recommendation based on consensus, opinion, case studies, or disease-oriented evidence.

### **Empfehlungen**

**Table II.** Strength of recommendations on the TNF- $\alpha$  inhibitor etanercept

Recommendation No.	Recommendation	Strength of recommendation
1.1	Etanercept is recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis	A
1.2	The recommended starting dose of etanercept is 50 mg taken as a self-administered subcutaneous injection twice weekly for 12 consecutive wk	A
1.3	The recommended maintenance dose of etanercept after the initial 12 wk is 50 mg once weekly. Etanercept administered at a dose of 50 mg twice weekly is more efficacious than a dose of 50 mg once weekly and may be required for better disease control in some patients	A
1.4	Etanercept is recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis affecting the scalp	A
1.5	Etanercept is recommended as a monotherapy treatment option for use in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis affecting the nails	A
1.6	Etanercept can be recommended as a monotherapy treatment option for use in adult patients with other subtypes (pustular or erythrodermic) of moderate-to-severe plaque psoriasis	B
1.7	Etanercept is recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with plaque psoriasis of any severity when associated with significant psoriatic arthritis	A
1.8	Combination of etanercept and topicals, such as high-potency corticosteroids with or without a vitamin D analogue, is recommended as a treatment option to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis	A

1.9	Etanercept may be combined with acitretin to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults	B
1.10	Combination of etanercept and methotrexate is recommended as a treatment option to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults	B
1.11	Etanercept may be combined with apremilast to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults	C
1.12	Etanercept may be combined with cyclosporine to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults when clinically indicated	C
1.13	Etanercept may be combined with narrowband ultraviolet phototherapy to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults	B

*TNF- $\alpha$* , Tumor necrosis factor- $\alpha$ .

**Table III.** Level of evidence on the TNF- $\alpha$  inhibitor etanercept

Recommendation	Recommendation No.	Level of evidence	Studies
Monotherapy for adults	1.1-1.3	I-III	10,11,14 20,22 34,51,56,61,72 75
Dosing range			
• Start with 50 mg twice per wk for 12 wk			
• Maintenance dose: 50 mg/wk; 50 mg twice per wk may be required in some patients			
Type of psoriasis			
• Scalp	1.4	I	39
• Nail	1.5	I-III	35 38,40
• Pustular, erythrodermic, inverse	1.6	II-III	41 43,45,47,48,76
1.7		I	77,78
Monotherapy for psoriasis with psoriatic arthritis			
Combination therapy			
• Topical	1.8	I-II	50 54,79
• Acitretin	1.9	I-II	55,56,59
• Methotrexate	1.10	I-II	60 62
• Apremilast	1.11	II	63
• Cyclosporine	1.12	II	64
• Narrowband ultraviolet B phototherapy	1.13	II	67,68,80

*TNF- $\alpha$* , Tumor necrosis factor- $\alpha$ .





**Table IV.** Strength of recommendations on the TNF- $\alpha$  inhibitor infliximab

Recommendation No.	Recommendation	Strength of recommendation
2.1	Infliximab is recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis	A
2.2	The recommended starting dose of infliximab is an infusion of 5 mg/kg administered at wk 0, wk 2, and wk 6, and thereafter it is administered every 8 wks	A
2.3	Infliximab is recommended to be administered at a more frequent interval (less than every 8 weeks and as frequently as every 4 weeks during the maintenance phase) and/or at a higher dose up to 10 mg/kg for better disease control in some adult patients	B
2.4	Infliximab can be recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis affecting the palms and soles (plaque-type palmoplantar psoriasis)	B
2.5	Infliximab can be recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis affecting the nails	B
2.6	Infliximab can be recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis affecting the scalp	B
2.7	Infliximab may be recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with other subtypes (pustular or erythrodermic) of moderate-to-severe plaque psoriasis	C
2.8	Infliximab is recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with plaque psoriasis of any severity when associated with significant psoriatic arthritis. Infliximab also inhibits radiographically detected damage of joints in patients with psoriatic arthritis	A
2.9	Combination of infliximab and topicals such as high-potency corticosteroids with or without a vitamin D analogue can be recommended as a treatment option to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults	B
2.10	Infliximab may be combined with acitretin to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults	C
2.11	Infliximab may be combined with methotrexate to possibly augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults	B
2.12	Infliximab may be combined with apremilast to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults when clinically indicated	C

**Table V.** Level of evidence on the TNF- $\alpha$  inhibitor infliximab

Recommendation	Recommendation No.	Level of evidence	Studies
Monotherapy for adults	2.1-2.3	I-III	51,81,83,88,112
Dosing range			
• 5 mg/kg at wk 0, wk 2, and wk 6, then every 8 wk			
• Frequent dosing (at least every 8 wk during maintenance phase) up to 10 mg/kg			
Type of psoriasis			
• Palmoplantar	2.4	I-II	89,92
• Nail	2.5	I-II	35,38,90,91,93
• Scalp	2.6	II	94
• Pustular, erythrodermic, or Inverse	2.7	II	42,43,96
Monotherapy for psoriasis with psoriatic arthritis	2.8	I-II	113,119
Combination therapy			
• Topical	2.9	II	50,51
• Acitretin	2.10	II-III	101,102
• Methotrexate	2.11	I-II	60,103
• Apremilast	2.12	II	63

TNF- $\alpha$ , Tumor necrosis factor- $\alpha$ .

**Table VI.** Strength of recommendations on the TNF- $\alpha$  inhibitor adalimumab

Recommendation No.	Recommendation	Strength of recommendation
3.1	Adalimumab is recommended as a monotherapy treatment option for adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis	A
3.2	The recommended starting dose of adalimumab is 80 mg taken as 2 self-administered subcutaneous 40-mg injections of the initial dose, followed by a 40-mg self-administered subcutaneous injection 1 wk later, followed by 40 mg self-administered every 2 wk thereafter	A
3.3	A maintenance dose of adalimumab 40 mg/wk is recommended for better disease control in some patients	A
3.4	Adalimumab is recommended as a monotherapy treatment option for adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis affecting the palms and soles (palmoplantar psoriasis)	A
3.5	Adalimumab is recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis affecting the nails	A
3.6	Adalimumab can be recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis affecting the scalp	B
3.7	Adalimumab can be recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with other subtypes (pustular or erythrodermic) of moderate-to-severe psoriasis	B
3.8	Adalimumab is recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with plaque psoriasis of any severity when associated with psoriatic arthritis	A
3.9	Combination of adalimumab and topicals such as high-potency corticosteroids with or without a vitamin D analogue can be recommended as a treatment option to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults	B
3.10	Adalimumab may be combined with acitretin to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults	C
3.11	Adalimumab may be combined with methotrexate to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults	B
3.12	Adalimumab may be combined with apremilast to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults	C

3.13	Adalimumab may be combined with cyclosporine to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults	C
3.14	Adalimumab may be combined with narrowband ultraviolet phototherapy to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults	B

*TNF- $\alpha$* , Tumor necrosis factor- $\alpha$ .

**Table VII.** Level of evidence on the TNF- $\alpha$  inhibitor adalimumab

Recommendation	Recommendation No.	Level of evidence	Studies
Monotherapy for adults	3.1-3.3	I-II	51,120 128,151 154
Dosing range			
• 80 mg during wk 1, followed by 40 mg at wk 2, then 40 mg every 2 wk thereafter			
• Maintenance dose: 40 mg/wk			
Type of psoriasis			
• Palmoplantar	3.4	I	129,130
• Nail	3.5	I-II	35,38,90,130 132
• Scalp	3.6	II	132
• Erythrodermic or Pustular	3.7	II	42,43
Monotherapy for psoriasis with psoriatic arthritis	3.8	I-II	155 159
Combination therapy			
• Topical	3.9	I-III	50,51,133,134
• Acitretin	3.10	II-III	101,102
• Methotrexate	3.11	I	60
• Apremilast	3.12	II	63
• Cyclosporine	3.13	II-III	138 141
• Narrowband ultraviolet phototherapy	3.14	II	142,143

*TNF- $\alpha$* , Tumor necrosis factor- $\alpha$ .

**Table IX.** Strength of recommendations on the IL-12/IL-23 antagonist ustekinumab

Recommendation No.	Recommendation	Strength of recommendation
4.1	Ustekinumab is recommended as a monotherapy treatment option for use in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis	A
4.2	The recommended starting doses of ustekinumab are as follows: (a) For patients weighing $\leq 100$ kg, 45 mg administered subcutaneously initially and 4 wk later, followed by 45 mg administered subcutaneously every 12 wk (b) For patients weighing $> 100$ kg, 90 mg administered subcutaneously initially and 4 wk later, followed by 90 mg administered subcutaneously every 12 wk	A
4.3	The recommended alternate dosage for ustekinumab is administered at higher doses (90 mg instead of 45 mg in patients weighing $\geq 100$ kg) or at a greater frequency of injection (eg, every 8 wk in its maintenance phase) for those with an inadequate response to standard dosing	A
4.4	Ustekinumab can be used as monotherapy for adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis affecting the palms and soles (plaque type palmoplantar psoriasis)	B
4.5	Ustekinumab can be recommended as a monotherapy treatment option for use in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis affecting the nails	B
4.6	Ustekinumab can be used as monotherapy for use in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis affecting the scalp	C

4.7	Ustekinumab can be used as monotherapy for use in adult patients with other subtypes (palmoplantar, pustular, or erythrodermic) of moderate-to-severe plaque psoriasis. There is limited evidence for its use in inverse and guttate psoriasis	C
4.8	Ustekinumab is recommended as a monotherapy treatment option for use in adult patients with plaque psoriasis of any severity when associated with psoriatic arthritis	A
4.9	Combination of ustekinumab and topicals such as high-potency corticosteroids with or without a vitamin D analogue can be recommended as a treatment option to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults	C
4.10	Ustekinumab may be combined with acitretin to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis	B
4.11	Ustekinumab may be combined with methotrexate to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults	B
4.12	Ustekinumab may be combined with apremilast to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults	C
4.13	Ustekinumab may be combined with cyclosporine to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults	C
4.14	Ustekinumab may be combined with narrowband ultraviolet phototherapy to augment efficacy for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in adults	B

IL-12/IL-23, Interleukin 12/interleukin 23.

**Table X.** Level of evidence on the IL-22/IL-23 inhibitor ustekinumab

Recommendation	Recommendation No.	Level of evidence	Studies
Monotherapy for adults	4.1-4.3	I, III	204, 216, 241, 243
Dosage range			
• 45 mg if patient weighs $\leq 100$ kg, 90 mg if patient is $> 100$ kg. At wk 1 and wk 4, then every 12 wk			
• 90 mg for patients $\leq 100$ kg, or maintenance therapy every 8 wk for patients with inadequate response			
Types of psoriasis			
• Palmoplantar	4.4	II-III	218, 220, 222, 229
• Nail	4.5	I-II	90, 224, 226, 230, 244
• Scalp	4.6	III	227
• Palmoplantar, pustular, or erythrodermic	4.7	II-III	42, 43, 223, 245
Monotherapy for psoriasis with psoriatic arthritis	4.8	I	246, 250
Combination therapy			
• Topical	4.9	II	51
• Acitretin	4.10	II-III	101, 102, 238
• Methotrexate	4.11	I-II	238, 239
• Apremilast	4.12	II	63
• Cyclosporine	4.13	III	238
• Narrowband ultraviolet B phototherapy	4.14	I	240

IL-12/23, Interleukin 12/interleukin 23.

**Table XII.** Strength of recommendations on the IL-17 antibody secukinumab

Recommendation No.	Recommendation	Strength of recommendation
5.1	Secukinumab is recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis	A
5.2	The recommended starting dose of secukinumab is 300 mg by self-administered subcutaneous injection at wk 0, wk 1, wk 2, wk 3, and wk 4, followed by 300 mg every 4 wk	A



5.3	The recommended maintenance dose of secukinumab after the initial 12 wk is 300 mg every 4 wk	A
5.4	Secukinumab is recommended at a dose of 300 mg, which is more effective than 150 mg	A
5.5	Secukinumab can be recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis affecting the head and neck, including the scalp	B
5.6	Secukinumab is recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis affecting the nails	A
5.7	Secukinumab is recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with moderate-to-severe palmoplantar plaque psoriasis	A
5.8	Secukinumab can be recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with moderate-to-severe palmoplantar pustulosis	B
5.9	Secukinumab can be used as monotherapy in adult patients with erythrodermic psoriasis	C
5.10	Secukinumab may be used as monotherapy for adult patients with plaque psoriasis when associated with psoriatic arthritis	A

IL-17, Interleukin 17.

**Table XIII.** Level of evidence on the IL-17 antibody secukinumab

Recommendation	Recommendation No.	Level of evidence	Studies
Monotherapy for adults	5.1-5.4	I-II	29,32,213 215,257 261,267
Dose range			
• 300 mg at wk 0, wk 1, wk 2, wk 3, and wk 4, then every 4 wk			
• Maintenance dose: 300 mg every 4 wk after initial 12 wk			
• Recommended effective dose: 300 mg vs 150 mg			
Type of psoriasis			
• Scalp	5.5	II	262
• Nails	5.6	I	213
• Palmoplantar psoriasis	5.7	I	266
• Palmoplantar pustulosis	5.8	N/A	Expert opinion
• Erythrodermic	5.9	III	264,265
Monotherapy for patients with psoriatic arthritis	5.10	I	261

IL-17, Interleukin 17.

**Table XIV.** Strength of recommendations on the IL-17 antagonist ixekizumab

Recommendation No.	Recommendation	Strength of recommendation
6.1	Ixekizumab is recommended as a monotherapy treatment option for use in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis	A
6.2	The recommended starting dose of ixekizumab is 160 mg by self-administered subcutaneous injection followed by 80 mg at wk 2, wk 4, wk 6, wk 8, wk 1, and wk 12	A
6.3	The recommended maintenance dose of ixekizumab after the initial 12 wk is 80 mg every 4 wk	A
6.4	Ixekizumab can be recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis affecting the scalp	B
6.5	Ixekizumab can be recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with erythrodermic psoriasis	B

6.6	Ixekizumab can be recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis affecting the nails	B
6.7	Ixekizumab can be recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with generalized pustular psoriasis	B
6.8	Ixekizumab is recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with plaque psoriasis when associated with psoriatic arthritis	A

IL-17, Interleukin 17.

**Table XV.** Level of evidence on the IL-17 antagonist ixekizumab

Recommendation	Recommendation No.	Level of evidence	Studies
Monotherapy for adult Dosing range	6.1-6.3	I-II	30,72,216,269,274
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 160 mg at wk 0, then 80 mg every 2 wk until wk 12</li> <li>• Maintenance dose 80 mg every 4 wk after wk 12</li> </ul>			
Type of psoriasis			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Scalp</li> </ul>	6.4	I-II	271,272,275,276
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erythrodermic</li> </ul>	6.5	I-II	272,273
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nail</li> </ul>	6.6	I-II	27,271,272,275
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pustular</li> </ul>	6.7	I-II	272,273
Monotherapy for psoriasis with psoriatic arthritis	6.8	I	278,279

IL-17, Interleukin 17.

**Table XVI.** Strength of recommendations on the IL-17 antibody brodalumab

Recommendation No.	Recommendation	Strength of recommendation
7.1	Brodalumab is recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis	A
7.2	Brodalumab can be used as monotherapy in adult patients with generalized pustular psoriasis	B
7.3	The recommended dose of brodalumab is 210 mg by self-administered subcutaneous injection at wk 0, wk 1, and wk 2 followed by 210 mg every 2 wk	A

**Table XVII.** Level of evidence on the IL-17 antibody brodalumab

Recommendation	Recommendation No.	Level of evidence	Studies
Monotherapy for adults for plaque psoriasis, pustular psoriasis, and dosing range (210 mg at 0, 1, and 2 wk, and 210 mg every 2 wk thereafter)	7.1-7.3	I-II	72,213,281,285

**Table XIX.** Strength of recommendations on the IL-23 inhibitor guselkumab

Recommendation No.	Recommendation	Strength of recommendation
8.1	Guselkumab is recommended as a monotherapy treatment option for use in adult patients with	A

8.2	moderate-to-severe plaque psoriasis The recommended dose of guselkumab is 100 mg by self-administered subcutaneous injection at wk 0, wk 4, and every 8 wk thereafter	A
8.3	Guselkumab is recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with scalp, nail, and plaque-type palmoplantar psoriasis	A

**Table XX.** Level of evidence on the IL-23 inhibitor guselkumab

Recommendation	Recommendation No.	Level of evidence	Studies
Monotherapy for adults	8.1	I	125,127,128,291 293
Dosing range	8.2	I	125,127,128,291 293
• 100 mg in wk 0 and wk 4, then every 8 wk			
Types of psoriasis	8.3	I	127,128
• Scalp, nail, palmoplantar			

**Table XXI.** Strength of recommendations on the IL-23 inhibitor tildrakizumab

Recommendation No.	Recommendation	Strength of recommendation
9.1	Tildrakizumab is recommended as a monotherapy treatment option in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis	A
9.2	The recommended dose is 100 mg given by in office physician-administered subcutaneous injection at wk 0 and wk 4 and every 12 wks thereafter	A

**Table XXII.** Level of evidence on the IL-23 inhibitor tildrakizumab

Recommendation	Recommendation No.	Level of evidence	Studies
Monotherapy for adults	9.1-9.2	I	34,294,295
Dosage range			
• 100 mg at wk 0 and wk 4, then every 12 wk			

**Table XXIII.** Strength of recommendations on the IL-23 inhibitor risankizumab

Recommendation No.	Recommendation	Strength of recommendation
10.1	Risankizumab is not FDA-approved but can be used as monotherapy in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis	B
10.2	The approved dose will likely be 150 mg given by self-administered subcutaneous injection at wk 0, wk 4, and then every 12 wk	A

**Table XXIV.** Level of evidence on the IL-23 inhibitor risankizumab

<b>Recommendation</b>	<b>Recommendation No.</b>	<b>Level of evidence</b>	<b>Studies</b>
Monotherapy for adults Dose range <ul style="list-style-type: none"> <li>• 150 mg at wk 0 and wk 4, then every 12 wk</li> </ul>	10.1-10.2	I	<a href="#">297,299</a>

---

**Elmets CA et al., 2019 [2].**

*American Academy of Dermatology (AAD)*

Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with phototherapy

**Zielsetzung**

This section covers the use of phototherapy in the treatment of psoriasis in adults.

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Konsensusprozesse; externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert, Gültigkeit 5 Jahre.

Recherche/Suchzeitraum:

- Evidence was obtained by using a search of the PubMed and MEDLINE databases from January 1, 2008, to December 31, 2017

LoE / GoR

- I. Good-quality patient-oriented evidence (ie, evidence measuring outcomes that matter to patients: morbidity, mortality, symptom improvement, cost reduction, and quality of life).
- II. Limited-quality patient-oriented evidence.
- III. Other evidence, including consensus guidelines, opinion, case studies, or disease-oriented evidence (ie, evidence measuring intermediate,



physiologic, or surrogate end points that may or may not reflect improvements in patient outcomes).

Clinical recommendations were developed on the basis of the best available evidence. These are ranked as follows:

- A. Recommendation based on consistent and good-quality patient-oriented evidence.
- B. Recommendation based on inconsistent or limited-quality patient-oriented evidence.
- C. Recommendation based on consensus, opinion, case studies, or disease-oriented evidence.

## Empfehlungen

**Table III.** Strength of recommendations for NB-UVB

Recommendation No.	Recommendation	Strength of recommendation
1.1	NB-UVB phototherapy is recommended for adults with plaque psoriasis as monotherapy	A
1.2	The recommended starting dose for NB-UVB phototherapy for adults with generalized plaque psoriasis should be based on the MED or determined by using a fixed dose or skin phototype protocol	A
1.3	During the treatment phase, 3-times/wk dosing of NB-UVB phototherapy for adults with generalized plaque psoriasis is recommended	B
1.4	Short-term PUVA monotherapy is more efficacious than NB-UVB for treatment of psoriasis in adults	B
1.5	Though less effective, NB-UVB is preferred to PUVA monotherapy for the treatment of psoriasis in adults because of enhanced safety, convenience, and cost savings	A
1.6	NB-UVB is recommended over BB-UVB monotherapy for adults with generalized plaque psoriasis	A
1.7	NB-UVB monotherapy is recommended for patients with guttate psoriasis, regardless of age	A
1.8	Home NB-UVB phototherapy is recommended for appropriate patients with generalized plaque psoriasis as an alternative to in-office NB-UVB phototherapy	B
1.9	NB-UVB phototherapy is recommended for pregnant women with generalized plaque psoriasis and guttate psoriasis	C
1.10	Concomitant topical therapy with vitamin D analogues, retinoids, and corticosteroids during NB-UVB phototherapy can be used safely with a	B
1.11	Combination therapy with oral retinoids and NB-UVB phototherapy is recommended for appropriate patients with generalized plaque psoriasis who do not respond adequately to monotherapy	B
1.12	Long-term combination therapy with cyclosporine and NB-UVB phototherapy is not recommended for adults with generalized plaque psoriasis because of increased incidence of skin cancer	C
1.13	Combination therapy with apremilast and NB-UVB phototherapy can be considered for adult patients with generalized plaque psoriasis who do not respond adequately to monotherapy	C

1.14	Genital shielding is recommended in all patients during NB-UVB phototherapy to reduce the risk of genital skin cancer	C
1.15	Eye protection with goggles is recommended during NB-UVB phototherapy to reduce the risk of UVB-related ocular toxicity	C
1.16	NB-UVB should be used with caution in patients with a history of melanoma or multiple nonmelanoma skin cancers, history of arsenic intake, and/or prior exposure to ionizing radiation due to the potential risk of photocarcinogenesis	C
1.17	Women of childbearing age receiving NB-UVB phototherapy should take folate supplementation	B
1.18	Maintenance phototherapy can be considered to maintain clinical response	B

BB, Broadband; MED, minimal erythema dose; NB, narrowband; PUVA, psoralen plus ultraviolet A; UVB, ultraviolet B.

**Table IV.** Level of evidence for NB-UVB recommendations

Recommendation	Recommendation No.	Level of evidence	Studies
NB-UVB for adults	1.1	I-II	1-4
Dosing			
• NB-UVB dose based on skin type	1.2	I-II	10,26
• NB-UVB therapy 2-3 times/wk	1.3	I-II	1,12,13
Treatment comparison			
• NB-UVB vs short-term PUVA	1.4	I-II	1-4,18-26
• NB-UVB vs PUVA monotherapy	1.5	I-II	1-4,18-26
• NB-UVB vs BB-UVB	1.6	I-II	1,4,27-30
• NB-UVB home vs in-office	1.8	I	32
Special psoriasis cases			
• NB-UVB and guttate psoriasis	1.7	I-II	11,31,32,72
• NB-UVB and pregnancy	1.9	III	66,67,70,73
Combination therapy			
• NB-UVB + topical therapies	1.10	I-II	33,34,36,74-78
• NB-UVB + oral retinoid	1.11	I-III	43-45
• NB-UVB + cyclosporine	1.12	II	46
• NB-UVB + apremilast	1.13	II	57,58
Precautions			
• Shield genital area	1.14	II	79
• Wear eye protection	1.15	III	Expert opinion
• Screen for a history of skin cancer and previous phototherapy or photochemotherapy	1.16	I-II	26,65,80
• Women who are of childbearing age and taking a folic supplement	1.17	III	66,70
• NB-UVB maintenance dose for remission	1.18	I	8

BB, Broadband; NB, narrowband; PUVA, psoralen plus ultraviolet A; UVB, ultraviolet B.

**Table V.** Strength of recommendations for BB-UVB

Recommendation No.	Recommendation	Strength of recommendation
2.1	In cases where NB-UVB is unavailable, BB-UVB phototherapy is recommended for use as monotherapy in adults with generalized plaque psoriasis	A
2.2	BB-UVB monotherapy should be considered inferior in efficacy to NB-UVB and oral PUVA monotherapy for use in adults with generalized plaque psoriasis	A

2.3	BB-UVB monotherapy may be offered for use in adults but is considered inferior in efficacy to topical PUVA monotherapy	B
2.4	BB-UVB monotherapy may be considered for use in adults with guttate psoriasis	C
2.5	Genital shielding is recommended in all patients during BB-UVB phototherapy to reduce the risk of genital skin cancer	B
2.6	Eye protection with goggles is recommended during BB-UVB phototherapy to reduce the risk of UVB-related ocular toxicity	C
2.7	Due to the potential risk of photocarcinogenesis, BB-UVB should be used with caution in patients with a history of melanoma or multiple nonmelanoma skin cancers, history of arsenic intake, or prior exposure to ionizing radiation	B
2.8	Acitretin can be considered in combination with BB-UVB for adults with generalized plaque psoriasis	B

BB, Broadband; NB, narrowband; PUVA, psoralen plus ultraviolet A; UVB, ultraviolet B.

**Table VI.** Level of evidence for BB-UVB recommendations

Recommendation	Recommendation No.	Level of evidence	Studies
BB-UVB for adults	2.1	I-III	1,4,15,81
Comparison			
• BB-UVB vs PUVA	2.2	I-II	1,2,4,19,27
Special psoriasis cases			
• Palmoplantar psoriasis	2.3	I-II	2,19,82
• Guttate psoriasis	2.4	II-III	79,86
Combination therapy			
• BB-UVB + acitretin	2.8	I-II	83,84
Precautions			
• Shield genital area	2.5	II	62,79
• Wear eye protection	2.6	III	Expert opinion
• Screen for a history of skin cancer and previous phototherapy	2.7	II	62,65,87-89

BB, Broadband; NB, narrowband; PUVA, psoralen plus ultraviolet A; UVB, ultraviolet B.

**Table VIII.** Strength of recommendations for targeted UVB

Recommendation No.	Recommendation	Strength of recommendation
3.1	Targeted UVB phototherapy, including excimer laser (308 nm), excimer light (308 nm), and targeted NB-UVB light (311-313 nm), is recommended for use in adults with localized plaque psoriasis (<10% BSA), for individual lesions, or in patients with more extensive disease	A
3.2	To achieve maximal efficacy, treatment with targeted UVB phototherapy for adults with localized plaque psoriasis should be carried out 2-3 times/wk rather than once every 1-2 wk	A
3.3	The starting dose for targeted UVB phototherapy for adults with localized plaque psoriasis can be determined on the basis of the MED or by a fixed dose or skin phototype protocol	A
3.4	An excimer laser (308 nm) is more efficacious than an excimer light (308 nm), which is more efficacious than localized NB-UVB light (311-312 nm) for the treatment of localized plaque psoriasis in adults	B

3.5	Targeted UVB phototherapy, including excimer laser (308 nm) and excimer light (308 nm), is recommended for use in adults with plaque psoriasis, including palmoplantar psoriasis	A
3.6	Excimer laser (308 nm) may be combined with topical corticosteroids in the treatment of plaque psoriasis in adults	B
3.7	Excimer laser (308 nm) is recommended in the treatment of scalp psoriasis in adults	B

*BSA*, Body surface area; *MED*, minimal erythema dose; *NB*, narrowband; *UVB*, ultraviolet B.

**Table IX.** Level of evidence for targeted UVB phototherapy recommendations

Recommendation	Recommendation No.	Level of evidence	Studies
Targeted UVB for adult psoriasis	3.1	I-II	80,90,92-95,110
Dose			
• 2-3 times/wk vs 1-2 times/wk	3.2	I	80
• Initial dose based on minimal erythema dose	3.3	I	80
Comparison			
• Excimer laser vs excimer light vs NB-UVB	3.4	I	80
Special psoriasis type			
• Excimer laser and light for palmoplantar psoriasis	3.5	I-II	80,96-100
• Excimer laser and scalp psoriasis	3.7	II-III	91,93
Combination			
• Excimer laser + topical therapy	3.6	II	108

*NB*, Narrowband; *UVB*, ultraviolet B.

**Table XII.** PUVA therapy strength of recommendation

Recommendation No.	Recommendation	Strength of recommendation
4.1	Topical PUVA phototherapy is superior to localized NB-UVB light (311 to 313 nm) in the treatment of localized plaque psoriasis, particularly for palmoplantar psoriasis and palmoplantar pustular psoriasis, in adults	B
4.2	Oral PUVA is recommended for the treatment of psoriasis in adults	A
4.3	Bath PUVA is recommended for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults	B

*NB*, Narrowband; *PUVA*, psoralen plus ultraviolet A; *UVB*, ultraviolet B.

**Table XIII.** Level of evidence of PUVA recommendations

Recommendation	Recommendation No.	Level of evidence	Studies
Type of PUVA therapy administration for adult psoriasis			
• Topical	4.1	I-III	80,103,105
• Oral	4.2	I-II	26,117,119,121-123,130
• Bath	4.3	I-III	1,113-116

*PUVA*, Psoralen plus ultraviolet A.

**Table XIV.** Strength of recommendations for PDT

Recommendation No.	Recommendation	Strength of recommendation
5.1	For localized psoriasis, including palmoplantar psoriasis and nail psoriasis, in adults, topical ALA-PDT and MAL-PDT are not recommended	A

ALA, 5-Aminolevulinic acid; MAL, methyl aminolevulinic acid; PDT, photodynamic therapy.

**Table XV.** Level of evidence for PDT

Recommendation	Recommendation No.	Level of evidence	Studies
• Topical ALA-PDT and MAL-PDT are not recommended for localized psoriasis, nail psoriasis and palmoplantar psoriasis	5.1	I-II	80,133,134

ALA, 5-Aminolevulinic acid; MAL, methyl aminolevulinic acid; PDT, photodynamic therapy.

### **Nast A et al., 2017 [20].**

S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, Update 2017

Siehe auch Nast A et al., 2017 [19] und Gaskins M et al., 2018 [6]

#### **Zielsetzung**

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

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert, Gültigkeit bis zum 31 Dezember 2020.

##### Sonstige methodische Hinweise

- 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.

Recherche/Suchzeitraum:

- Dezember 2016

LoE

**Table 3: Summary of the GRADE approach to assessing the quality of the evidence by outcome for RCTs [13]**

Study design	Initial quality of body of evidence	Criteria that may lead to rating down quality of evidence	Quality of body of evidence	
RCT	High	- Risk of bias	High (++++)	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of effect.
		- Inconsistency	Moderate (+++)	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
		- Indirectness		
		- Imprecision		
- Publication bias	Low (++)	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.		
			Very low (+)	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

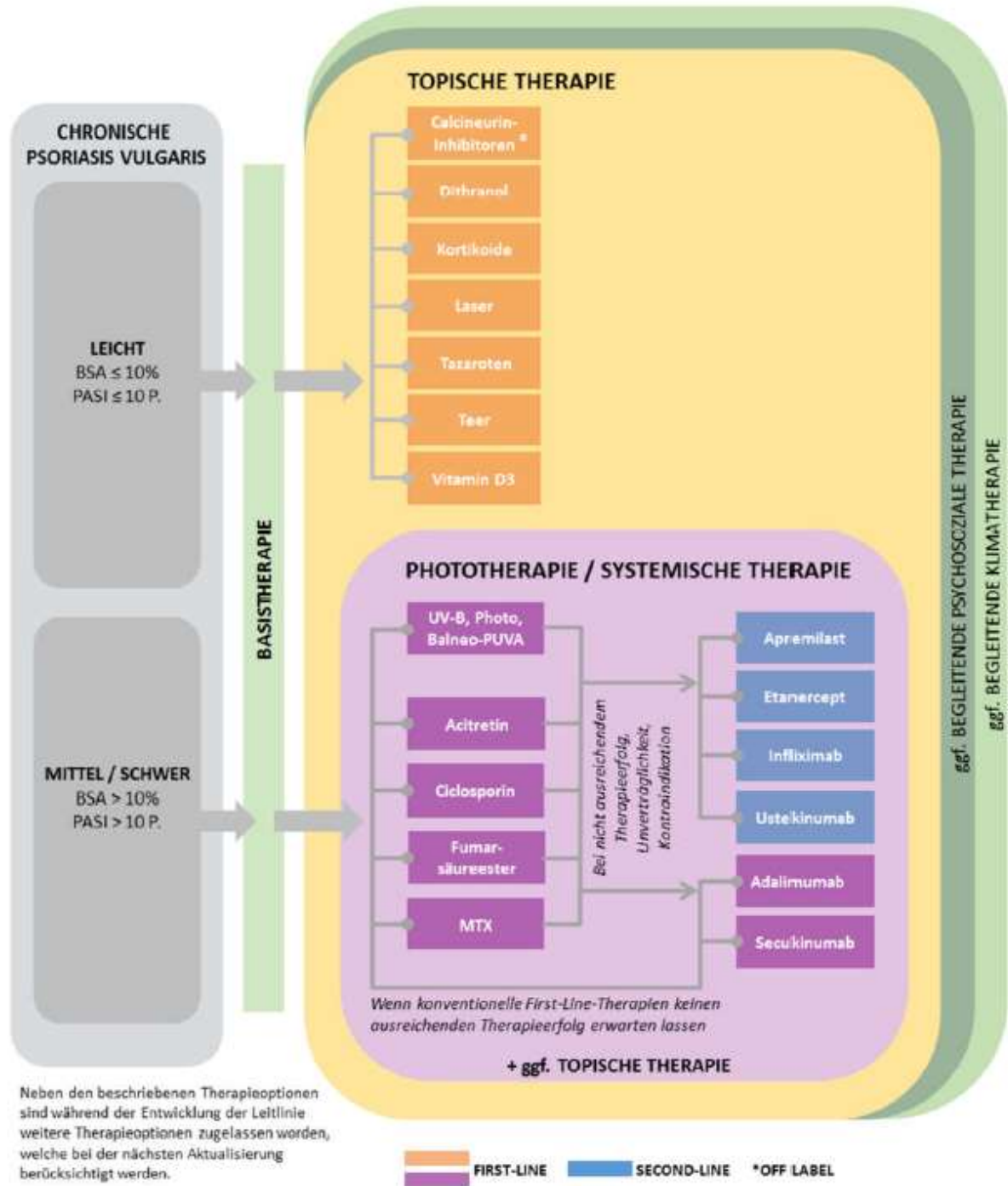
GoR

- 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)

## Empfehlungen

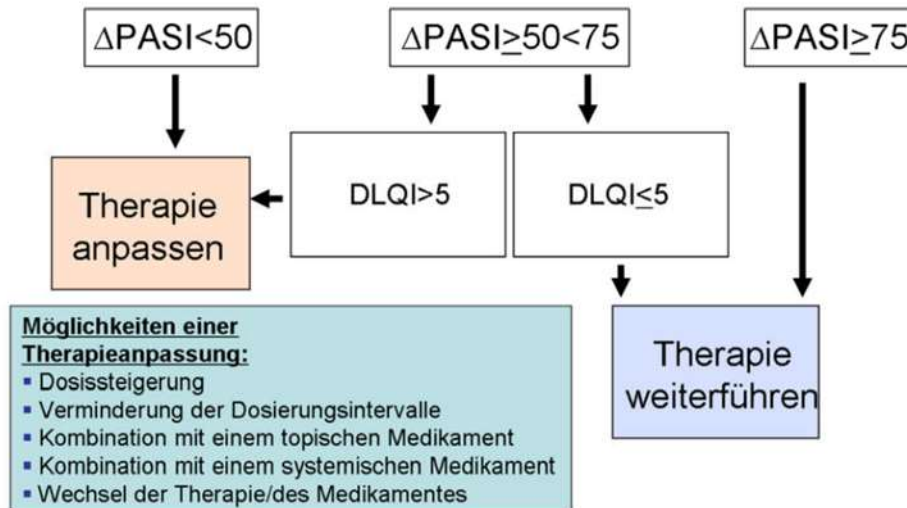
### Therapieoptionen:



**Abbildung 2:** Übersicht der beurteilten Therapieoptionen bei der chronischen Psoriasis vulgaris (die Anordnung der Therapieoptionen ist alphabetisch und stellt keine Wertung dar)

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:



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

<sup>2</sup> (Placebo und Head-to-Head Studien) sowie Experteneinschätzung

<sup>3</sup> \* Unter Berücksichtigung von Experteneinschätzung

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



## Systemische Therapien

- Acitretin

Therapieempfehlungen		Konsens- stärke	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

- Adalimumab

Therapieempfehlungen		Konsens- stärke	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

- 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

- 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

- 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

- 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

- Infliximab

Therapieempfehlungen		Konsens- stärke	Kommentar
Infliximab wird zur Induktionstherapie bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis vulgaris empfohlen, wenn andere Therapieformen keinen ausreichenden Therapieerfolg gezeigt haben, unverträglich oder kontraindiziert sind.	↑↑	Mehrheit- liche Zu- stimmung	Evidenz- und konsensusbasiert

- Methotrexat

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

- Secukinumab

Therapieempfehlungen		Konsens- stärke	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

- Ustekinumab

Therapieempfehlungen		Konsens- stärke	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

### Phototherapie

<b>Therapieempfehlung</b> UV-B und PUVA werden zur Induktionstherapie bei mittelschwerer und schwerer Psoriasis vulgaris vor allem bei großflächiger Erkrankung empfohlen.	↑↑
Trotz der besseren Wirksamkeit von PUVA im Vergleich zur reinen UV-B-Therapie kann auf Grund der besseren Praktikabilität und auf Grund des geringern Malignitätsrisikos eine Schmalspektrum UV-B-Therapie als Phototherapie der ersten Wahl empfohlen werden.	↑
Der Einsatz des Excimer Lasers kann für die gezielte Behandlung einzelner psoriatischer Plaques empfohlen werden.	↑
Eine Kombination mit topischem Vitamin D <sub>3</sub> -Derivaten kann zur Verbesserung der Ansprechrate empfohlen werden.	↑
Die übliche Kombination mit Dithranol und Kortikoiden kann nur auf Grund klinischer Erfahrung empfohlen werden, nicht aber aufgrund der Datenlage.	↑
Wegen der geringen Praktikabilität und der Assoziation langfristiger unerwünschter Wirkungen mit der kumulativen UV-Dosis kann die Phototherapie nicht für Langzeitbehandlungen empfohlen werden.	↓

Hintergrund: Bezüglich einer Monotherapie erfüllen 35 Studien zur UV-Phototherapie, 40 Studien zur PUVA Therapie sowie neun Studien zu Therapieverfahren mittels Laser die Einschlusskriterien der Leitlinie. Etwa 50 - 75 % aller mit UV-B-Phototherapien behandelten Patienten erreichen eine mindestens 75 %ige Verbesserung des PASI nach vier bis sechs Wochen, häufig wird eine vollständige Erscheinungsfreiheit erzielt (EN 2). Etwa 75 - 100 % aller mit PUVA-Therapie behandelten Patienten erreichen eine mindestens 75 %ige Verbesserung des PASI nach vier bis sechs Wochen, häufig wird eine vollständige Erscheinungsfreiheit erzielt (EN 2). Unter den unerwünschten Wirkungen steht die Dermatitis solaris durch Überdosierung weit im Vordergrund und wird häufig beobachtet. Bei wiederholter oder längerfristiger Anwendung müssen die Folgen hoher kumulativer UV-Dosen bedacht werden wie

beispielsweise vorzeitige Hautalterung. Daneben besteht ein kanzerogenes Risiko, das bei oraler PUVA gesichert, für lokale PUVA und UV-B wahrscheinlich ist.

Die Praktikabilität der Therapie wird durch die Bindung räumlicher, finanzieller und personeller / zeitlicher Ressourcen auf ärztlicher Seite sowie durch den hohen zeitlichen Aufwand für den Patienten deutlich eingeschränkt. Für die Phototherapie resultiert ein gutes Kosten-Nutzen-Verhältnis aus der Perspektive der Kostenträger. Zu beachten ist jedoch der möglicherweise erhebliche Kosten- und Zeitaufwand für den Patienten.

### Topische Therapie

- Calcineurin-Inhibitoren

<b>Therapieempfehlung</b>	
<b>Tacrolimus und Pimecrolimus topisch angewendet 1 - 2 x/d können zur Behandlung der Psoriasis vulgaris bei besonderen Lokalisationen der Psoriasisläsionen, wie Gesicht, Intertriginen und Genito-Anal-Bereich, erwogen werden.</b>	→
<b>Eine Anwendung am übrigen Körper kann aufgrund der nicht ausreichenden Datenlage bei vorhandenen Therapiealternativen sowie aufgrund der fehlenden Zulassung nicht empfohlen werden.</b>	↓

- Glukokortikosteroide

<b>Therapieempfehlung</b>	
<b>Eine Induktionstherapie mit topischen Kortikoiden der Wirkstoffklasse III wird bei leichter bis mittelschwerer Psoriasis vulgaris empfohlen.</b>	↑↑
<b>Eine Induktionstherapie mit topischen Kortikoiden der Wirkstoffklasse IV kann unter Abwägung von erhöhter Wirksamkeit und theoretisch erhöhtem Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei leichter bis mittelschwerer Psoriasis vulgaris empfohlen werden.</b>	↑

- Vitamin D3 und Analoga

<b>Therapieempfehlung</b>	
<b>Vitamin D<sub>3</sub>-Derivate werden zur Induktionstherapie der leichten bis mittelschweren Psoriasis empfohlen.</b>	↑↑
<b>Die fixe Kombination von Vitamin D<sub>3</sub>-Derivaten mit Kortikoiden wird in den ersten vier Wochen zur Induktionstherapie der leichten bis mittelschweren Psoriasis empfohlen.</b>	↑↑

- Dithranol (Harnstoff)

<b>Therapieempfehlung</b>	
Eine Monotherapie kann bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Psoriasis vulgaris zur Induktionstherapie im stationären Bereich empfohlen werden.	↑
Eine Monotherapie kann bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Psoriasis vulgaris zur Induktionstherapie im ambulanten Bereich erwogen werden.	→

- Tazaroten

<b>Therapieempfehlung</b>	
Die topische Anwendung von Tazaroten kann bei der Behandlung von leichter bis mittelschwerer Psoriasis vulgaris erwogen werden.	→

*Hinweis zur Leitlinie:*

- Keine gesonderten Empfehlungen für Kinder/Jugendliche

---

**European Dermatology Forum (EDF), 2016 [5] & 2017 [4].**

Siehe auch: Nast et al. 2017 [21] & Dressler C et al., 2017 [1]

*EDF in cooperation with EADV and IPC*

European S3-Guidelines on the systematic treatment of psoriasis vulgaris.

**Zielsetzung**

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

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

Recherche/Suchzeitraum:

- systematische Recherche in Cochrane Library, Medline, Medline In-Process und Embase
- Update 2015 und 2017: 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 1, 2. 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.

LoE

- The quality of the evidence was assessed following the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system evaluating the evidence for five criteria using the GRADEpro Guideline Development Tool

**Table 3** Summary of the GRADE approach

Study design	Initial quality of body of evidence	Criteria that may decrease the quality	Criteria that may increase the quality	Quality of body of evidence	
RCT	High	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risk of bias</li> <li>• Inconsistency</li> <li>• Indirectness</li> <li>• Imprecision</li> <li>• Publication bias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Large effect</li> <li>• Dose response</li> <li>• Residual confounding</li> </ul>	High (++++)	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of effect.
				Moderate (+++)	We are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
				Low (++)	Our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
				Very low (+)	We have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

GoR

- Strength of the recommendations 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...? ↓↓).
- 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.
- 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**

#### Apremilast

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

### **Therapeutic combinations**

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

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
Ciclosporin	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



### 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

### Ciclosporin

Recommendation		Strength of consensus	Comment
If a short course for induction treatment is <u>intended</u> we recommend CSA.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based
For long-term <u>treatment</u> 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 <u>is needed</u> , 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

#### 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 increase dosing regimen.	↑↑	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

### Methotrexat

Recommendation		Strength of consensus	Comment
We recommend MTX for the induction and long-term treatment.	↑↑	Strong consensus	Evidence and consensus based
Methotrexate <u>can be given</u> 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	Strong consensus	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 ocompared 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

### 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

### 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

#### 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

## 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
Adalimuab	↓	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

### Hinweis zur Leitlinie:

- Keine gesonderten Empfehlungen für Kinder/Jugendliche

---

## NICE, 2012 [22].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Psoriasis: assessment and management of psoriasis

### Zielsetzung

This guideline aims to provide clear recommendations on the assessment and management of psoriasis for all people with psoriasis.

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

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

- Formale Konsensusprozesse ohne Beschreibung formaler Verfahren und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- 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.
- nur wenige Empfehlungen speziell für moderate bis schwere Psoriasis formuliert

### **Empfehlungen**

#### Topical therapy

- Offer people with psoriasis topical therapy as first-line treatment.
- 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.
- Do not use very potent corticosteroids continuously at any site for longer than 4 weeks.
- Do not use potent corticosteroids continuously at any site for longer than 8 weeks.
- Aim for a break of 4 weeks between courses of treatment with potent or very potent corticosteroids. Consider topical treatments that are not steroid-based (such as vitamin D or vitamin D analogues or coal tar) as needed to maintain psoriasis disease control during this period.
- Do not use very potent corticosteroids in children and young people
- Offer a potent corticosteroid applied once daily plus vitamin D or a vitamin D analogue applied once daily (applied separately, one in the morning and the other in the evening) for up to 4 weeks as initial treatment for adults with trunk or limb psoriasis.

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

- 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.

- 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
  - the person is at especially high risk of skin cancer.
- Consider psoralen (oral or topical) with local ultraviolet A (PUVA) irradiation to treat palmoplantar pustulosis.
- When considering PUVA for psoriasis (plaque type or localised palmoplantar pustulosis)
- discuss with the person:
  - other treatment options
  - that any exposure is associated with an increased risk of skin cancer (squamous cell carcinoma)
  - that subsequent use of ciclosporin may increase the risk of skin cancer, particularly if they have already received more than 150 PUVA treatments• that risk of skin cancer is related to the number of PUVA treatments.
- Do not routinely offer co-therapy with acitretin when administering PUVA.
- Consider topical adjunctive therapy in people receiving phototherapy with broadband or narrowband UVB who:
  - have plaques at sites that are resistant or show an inadequate response (for example, the lower leg) to phototherapy alone, or at difficult-to-treat or high-need, covered sites (for example, flexures and the scalp), and/or
  - do not wish to take systemic drugs or in whom systemic drugs are contraindicated.
- Do not routinely use phototherapy (narrowband UVB, broadband UVB or PUVA) as maintenance therapy.

#### Systemic non-biological therapy

- 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

- Offer methotrexate as the first choice of systemic agent for people with psoriasis who fulfil the criteria for systemic therapy except in the circumstances described in recommendations 1.5.2.4 and 1.5.2.12.
- In people with both active psoriatic arthritis and any type of psoriasis that fulfils the criteria for systemic therapy consider the choice of systemic agent in consultation with a rheumatologist.
- Offer ciclosporin as the first choice of systemic agent for people who fulfil the criteria for systemic therapy 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.
- Consider changing from methotrexate to ciclosporin (or vice-versa) when response to the first-choice systemic treatment is inadequate.
- 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).

- 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.
- 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).

- 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.
- 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).

- 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.
- 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).

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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).

- 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.
- 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.
- 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.
- 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).

- 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.
- 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

- 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.
- 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 (Issue 6 of 12, June 2020)  
am 04.06.2020

#	Suchfrage
1	[mh Psoriasis]
2	psoriasis:ti,ab,kw
3	[18-#2-#2]
4	#3 with Cochrane Library publication date from Jun 2015 to present

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 04.06.2020

#	Suchfrage
1	psoriasis[mh]
2	psoriasis[tiab]
	#1 OR #2
3	(#1 OR #2) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence)))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))))))
4	((#3) AND ("2015/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
5	(#4) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 04.06.2020

#	Suchfrage
1	psoriasis [mh]
2	psoriasis[tiab] plaque psoriasis
	psoriasis[mh] OR psoriasis[tiab]
3	(#1 OR #2) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i> )
	(Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i> )
4	((#3) AND ("2015/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))
5	(#4) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication[pt])

## Referenzen

1. **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. 2017;31(12):1964-1977.
2. **Elmets CA, Lim HW, Stoff B, Connor C, Cordoro KM, Lebwohl M, et al.** Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with phototherapy. 2019;81(3):775-804.
3. **Erichsen CY, Jensen P, Kofoed K.** Biologic therapies targeting the interleukin (IL)-23/IL-17 immune axis for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis. 2020;34(1):30-38.
4. **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: 04.06.2020]. URL: [https://www.euroderm.org/dam/jcr:ff0149bf-a7a3-49c7-9dc7-e5d435691c49/170721\\_GuidelineEUPsofastUpdate2017-GRADE\(1\).pdf](https://www.euroderm.org/dam/jcr:ff0149bf-a7a3-49c7-9dc7-e5d435691c49/170721_GuidelineEUPsofastUpdate2017-GRADE(1).pdf).
5. **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; 2016. [Zugriff: 04.06.2020]. URL: [https://www.euroderm.org/dam/jcr:d0c615a6-0631-4bf7-9f87-c8f95c21ab9b/European%20S3-Guidelines%20on%20the%20systemic%20treatment%20of%20psoriasis%20\(2\).pdf](https://www.euroderm.org/dam/jcr:d0c615a6-0631-4bf7-9f87-c8f95c21ab9b/European%20S3-Guidelines%20on%20the%20systemic%20treatment%20of%20psoriasis%20(2).pdf).
6. **Gaskins M, Dressler C, Werner RN, Nast A.** Methods Report: Update of the German S3 Guideline for the Treatment of Psoriasis vulgaris. 2018;16(5).
7. **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 – Tildrakizumab vom 02. Mai 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 04.06.2020]. 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).
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie 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 20. September 2018; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 13.12.2018 B7); in Kraft getreten am 14. Dezember 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 04.06.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1714/MVV-RL-2018-09-20-iK-2018-12-14.pdf>.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. März 2018 - Brodalumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 04.06.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-310/2018-03-01\\_Geltende-Fassung\\_Brodalumab\\_D-309.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-310/2018-03-01_Geltende-Fassung_Brodalumab_D-309.pdf).

10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 6. August 2015 - Apremilast [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 04.06.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-161/2015-08-06\\_Geltende-Fassung\\_Apremilast\\_D-151.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-161/2015-08-06_Geltende-Fassung_Apremilast_D-151.pdf).
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. März 2018 - Dimethylfumarat (neues Anwendungsgebiet: Plaque Psoriasis) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 04.06.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-317/2018-03-16\\_Geltende-Fassung\\_Dimethylfumarat\\_D-316.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-317/2018-03-16_Geltende-Fassung_Dimethylfumarat_D-316.pdf).
12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. August 2017 - Ixekizumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 04.06.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-279/2017-08-17\\_Geltende-Fassung\\_Ixekizumab\\_D-275.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-279/2017-08-17_Geltende-Fassung_Ixekizumab_D-275.pdf).
13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. Mai 2018 / 24. Juli 2018 - Guselkumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 04.06.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-332/2018-07-24\\_Geltende-Fassung\\_Guselkumab\\_D-330.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-332/2018-07-24_Geltende-Fassung_Guselkumab_D-330.pdf).
14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. November 2019 - Risankizumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 04.06.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-465/2019-11-22\\_Geltende-Fassung\\_Risankizumab\\_D-453.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-465/2019-11-22_Geltende-Fassung_Risankizumab_D-453.pdf).
15. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 27. November 2015 / 17. August 2017 - Secukinumab (erneute Nutzenbewertung) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 04.06.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-280/2017-08-17\\_Geltende-Fassung\\_Secukinumab\\_D-167\\_D-276.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-280/2017-08-17_Geltende-Fassung_Secukinumab_D-167_D-276.pdf).
16. **Hou M, Xing H, Cai Y, Wang X, Xie Z, Zhang Q, et al.** Short-term effect and safety of a new generation of monoclonal antibodies targeting interleukin-23p19 for treatment of psoriasis: a systematic review and meta-analysis. 2019;29(3):302-314.
17. **Menter A, Gelfand JM, Connor C, Armstrong AW, Cordoro KM, Davis DMR, et al.** Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. 2020;82(6):1445-1486.
18. **Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al.** Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. 2019;80(4):1029-1072.
19. **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-Registernummer 013-001. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 2017. [Zugriff: 04.06.2020]. 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).



20. **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-Registernummer 013-001. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 2017. [Zugriff: 04.06.2020]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/013-001l\\_S3\\_Therapie\\_Psoriasis-vulgaris\\_2017-12.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001l_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf).
21. **Nast A, Spuls PI, van der Kraaij G, Gisondi P, Paul C, Ormerod AD, et al.** European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update Apremilast and Secukinumab - EDF in cooperation with EADV and IPC. 2017;31(12):1951-1963.
22. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Psoriasis: assessment and management [online]. 09.2017. London (GBR): NICE; 2012. [Zugriff: 04.06.2020]. (NICE Clinical Guideline; Band 153). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153/resources/psoriasis-assessment-and-management-35109629621701>.
23. **Sbidian E, Chaimani A, Afach S, Doney L, Dressler C, Hua C, et al.** Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. [online]. 2020(1):Cd011535. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011535.pub3>.
24. **Smith CH, Yiu ZZ, Bale T, Burden AD, Coates LC, Edwards W, et al.** British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020 - a rapid update. 2020.
25. **Xu S, Zhang X, Pan M, Shuai Z, Xu S, Pan F.** Treatment of plaque psoriasis with IL-23p19 blockers: A systematic review and meta-analysis. 2019;75:105841.

## Anhang

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
Bagel CLARITY, 2018	?	?	+	+	+	+
Blauvelt FEATURE, 2015	+	+	+	+	+	+
Blauvelt VOYAGE 1, 2017	+	+	+	+	+	+
Gordon UltIMMa-1, 2018	+	+	+	+	+	+
Gordon UltIMMa-2, 2018	+	+	+	+	+	+
Gordon UNCOVER-1, 2016	+	+	+	+	+	+
Griffiths UNCOVER-2, 2015	+	+	+	+	+	+
Griffiths UNCOVER-3, 2015	+	+	+	+	+	+
Igarashi, 2012	?	?	+	+	+	+
Langley ERASURE, 2014	+	+	+	+	+	+
Langley FIXTURE, 2014	+	+	+	+	+	+
Lebwohl AMAGINE-2, 2015	+	+	+	+	+	+
Lebwohl AMAGINE-3, 2015	+	?	+	+	+	+
Leonardi PHOENIX 1, 2008	+	+	+	+	+	+
Nakagawa, 2016	?	?	+	+	+	+
Ohtsuki, 2018	+	+	+	+	+	+
Papp, 2012	?	?	+	+	+	+
Papp, 2015	+	+	+	+	+	+
Papp AMAGINE-1, 2016	+	+	+	+	+	+
Papp PHOENIX 2, 2008	+	+	+	+	+	+
Paul JUNCTURE, 2015	+	+	+	+	+	+
Reich IXORA-S, 2017	+	+	+	+	+	+
Reich reSURFACE 1, 2017	+	+	+	+	+	+
Reich reSURFACE 2, 2017	+	+	+	+	+	+
Reich VOYAGE-2, 2017	+	+	+	+	+	+
Thaci CLEAR, 2015	+	+	+	+	+	+
Tsai PEARL, 2011	+	+	+	+	+	+

Abbildung 1: Risk of Bias of included studies, Erichsen et al. 2020 [3]

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6  
2020-B-203**

**Kontaktdaten**

*Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Robert-Koch-Platz 9, Berlin*

Indikation gemäß Beratungsantrag

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

**Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz bei der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

**A) Leitlinien und Datenquellen**

1. Evidenz-basierte Leitlinien: Standards für die Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris in Deutschland sind in der S3-Leitlinie der AWMF formuliert. Diese bezieht sich allerdings nur auf die Induktionstherapie. Die derzeitige Fassung von 12/2017<sup>1</sup> wurde jüngst für die Systemtherapie aktualisiert und wird voraussichtlich im Winter 2020 erscheinen. Die ergänzende topische Therapie wurde letztmals in der Leitlinienfassung von 2011 ergänzt<sup>2</sup>. Für die topische Langzeittherapie der Psoriasis wurde in 5/2018 ein Konsensuspapier publiziert<sup>3</sup>.
2. Praxisempfehlungen: Zur Implementierung der Leitlinien-Empfehlungen der AWMF hat eine Gruppe von Dermatologen ferner einen Behandlungspfad konsentiert, der besonders im niedergelassenen Bereich Beachtung findet<sup>4</sup>. Eine weitere Implementierungshilfe im Kontext der regionalen KV-Prüfungen stellt das Konsensuspapier „Empfehlungen zur sachgerechten Therapie mit Systemtherapeutika“ dar, welche über die Leitlinie hinaus Anwendungsempfehlungen gibt<sup>5</sup>. Diese beiden Schriften stellen Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen auf.
3. Datenquellen: Die nachfolgend ausgeführten Deskriptionen der Versorgungspraxis beruhen auf: a) GKV-Datenauswertungen 2019, b) den Daten des Deutschen Psoriasis-Registers PsoBest, c) querschnittlichen Analysen der Versorgung von Psoriasis durch Dermatologen.

**B) Behandlungsstandards der mittelschweren bis schweren Psoriasis**

Die S3-Leitlinie sowie die weiteren vorgenannten Konsensuspapiere empfehlen gleichlautend, die mittelschwere bis schwere Psoriasis grundsätzlich mit einer Systemtherapie zu behandeln, optional ggf. mit einer Phototherapie. Letztere wird jedoch als meist weniger praktikabel bewertet und zeigt zudem keine Wirkungen gegen die systemische Entzündung inklusive der daraus resultierenden Komorbidität. Sie ist bei Daueranwendung ferner limitiert durch das Langzeitrisiko von Malignomen der Haut.

Unter den Systemtherapeutika wird zwischen Wirkstoffen mit Zulassung im Erstlinienmodus und solchen im „Second-Line“-Modus unterschieden.

Erstlinienmodus: Sofern eine hinreichende Wirkung mit den Wirkstoffen Fumarsäureester und Methotrexat (MTX) zu erwarten ist und keine Kontraindikationen bestehen, werden diese nicht-biologischen Präparate als erste eingesetzt, in selteneren Fällen auch Ciclosporin. Letzteres ist jedoch nicht für die Langzeitbehandlung geeignet und weist ein hohes Aufkommen an Kontraindikationen auf. Nach Versagen oder fehlender Indikation für die nicht-biologische Erstlinientherapie werden die

<b>Kontaktdaten</b>
<i>Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Robert-Koch-Platz 9, Berlin</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag
Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.
<p>folgenden Biologika mit Zulassung im Erstlinienmodus eingesetzt (Nennung wirkgruppenweise, dann chronologisch nach Zulassungszeitpunkt): Adalimumab, Certolizumab (TNF-Blocker), Secukinumab, Ixekizumab, Brodalumab (IL-17-Blocker), Guselkumab, Tildrakizumab, Risankizumab (IL-23-Blocker). Für deren Differenzierung und Reihenfolge gibt es keine Empfehlungen, die eine eindeutige Wahl des Präparates festlegen. Von Bedeutung ist die zu erwartende Wirkwahrscheinlichkeit sowie die Präferenz des Patienten u.a. für die Applikationshäufigkeit und unterschiedliche Nebenwirkungsprofile. Bei sehr schwerer Psoriasis und hoher Belastung der Lebensqualität werden die Biologika aufgrund ihrer weitaus größeren Erfolgswahrscheinlichkeit auch als erste Systemtherapeutika eingesetzt (first line – first drug).</p> <p>Zweitlinienmodus: In zweiter Linie werden bei Nichtansprechen, Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen gegen die Erstlinien-Präparate die TNF-Blocker Infliximab und Etanercept sowie der IL12-/23-Blocker Ustekinumab und das nicht-Biologikum Apremilast zusätzlich eingesetzt. Für deren Wahl und Reihung gibt es in den vorgenannten Leitlinien und Konsensuspapieren keine eindeutig fixierten Empfehlungen. Mehrheitlich wird wegen der guten Wirkung und einer hohen Patientenakzeptanz als erstes Zweitlinienpräparat Ustekinumab eingesetzt, bei Bedarf nach einer oralen Substanz auch Apremilast. Demgegenüber kommen Etanercept wegen geringer Wirksamkeit und Infliximab wegen Sicherheitsrisiken und des iv-Applikationsmodus seltener zum Einsatz.</p> <p><b>C) Beschreibung der Versorgungspraxis</b></p> <p>Die vorgenannten Präparate stellen die gängige Versorgungspraxis in folgender Weise dar:</p> <p>Zu versorgen sind in Deutschland etwa 2 Mio. Personen mit Psoriasis, davon etwa 400.000 mit mittelschweren bis schweren Formen und damit regelhaft mit Systemtherapien. Von diesen erhalten derzeit unter 200.000 Patienten Systemtherapien sowie ein relevanter Teil entgegen der Leitlinie systemische Glukokortikosteroide.</p> <p>Die mit Abstand am häufigsten eingesetzten zugelassenen Systemtherapeutika sind Fumarsäureester und MTX, welche derzeit bei etwa 110.000 Patienten in Deutschland mit Psoriasis zum Einsatz kommen (GKV-Daten 2019<sup>6</sup>). Auf Biologika sind derzeit insgesamt etwa 48.000 Patienten eingestellt, dies am häufigsten auf Secukinumab, gefolgt von Adalimumab, Ustekinumab und Guselkumab. Auch die anderen vorgenannten Biologika (Certolizumab, Ixekizumab, Brodalumab, Risankizumab, Tildrakizumab) sind versorgungsrelevant und werden in jährlichen Zahlen von &gt;3000 Personen mit Psoriasis eingesetzt (GKV-Daten und Daten des deutschen Psoriasis-Registers PsoBest). Eine systemische Ersteinstellung auf ein Biologikum findet sich in PsoBest bei derzeit etwa 18% der Patienten. Diese weisen im Vergleich zu den primär auf nicht-biologische Präparate eingestellten Patienten signifikant höhere Einbußen der Lebensqualität und höhere klinische Schweregrade auf.</p>

<b>Kontaktdaten</b> <i>Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Robert-Koch-Platz 9, Berlin</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag  Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.
<b>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</b>  <b>D) Kriterien für die Behandlungsentscheidungen</b>  In der Klassifikation der mittelschweren bis schweren Psoriasis wird keine international einheitliche Definition angewendet und zwischen „mittelschwer“ und „schwer“ oft nicht unterschieden. Als Anhaltspunkt wird von „mittelschwer bis schwer“ oft bei einem Schweregrad von mind. 10 im PASI (oder BSA) sowie ebenfalls mind. 10 im DLQI gesprochen. Einige Autoren ordnen die „schwere“ Psoriasis einem PASI von über 20 zu, z.T. auch einem DLQI über 15 oder über 20.  Für die Einstufung als mittelschwere bis schwere Psoriasis und damit als Indikationsstellung zur Systemtherapie werden zudem weitere Aufgreifkriterien eingesetzt, bei denen von einem höheren Schweregrad ausgegangen werden kann. Die folgenden besonderen klinischen Situationen umfassen werden dabei in einem europäischen Konsens definiert <sup>7</sup> : Befall großer Teile des behaarten Kopfes, der Genitalregion, von Handflächen und/oder Fußsohlen, Onycholyse/Onychodystrophie von mindestens 2 Fingernägeln <sup>8</sup> , Jucken, das zum Kratzen führt und Resistenz gegenüber konventioneller Therapie.  Die Einstellung auf die Systemtherapeutika weist in der deutschen Versorgung eine große Variation auf (PsoHealth-Daten <sup>9</sup> ). Tendentiell werden Patienten mit sehr schwerer Psoriasis (orientierend: PASI>20, DLQI>15) frühzeitiger oder sogar primär auf Biologika eingestellt. Auch therapeutisch schlecht ansprechende Formen wie eine schwere Nagelpsoriasis werden bei hohem Leidensdruck eher mit hochwirksamen Biologika behandelt.  In jedem Falle ist als Kriterium der Therapieentscheidung die Komorbidität mit in Betracht zu ziehen. Dies gilt insbesondere für das Vorliegen einer Psoriasis-Arthritis, die bei etwa 20% der Patienten mit Psoriasis in dermatologischer Versorgung vorkommt <sup>10,11</sup> . Hier werden die Präparate mit einer Zulassung für PsA bevorzugt (TNF-Blocker, Secukinumab, Ixekizumab, Ustekinumab, Apremilast).  Von Bedeutung können besondere Therapiesituation wie vorausgehende Malignome, schwere Immunkrankheiten oder Schwangerschaft und Stillzeit sein. Bei letzteren wird derzeit die Behandlung mit Certolizumab favorisiert, bei immunsupprimierten und Personen mit Anfälligkeit für Infektionen kommen vermehrt IL17- und IL23- Blocker sowie Ustekinumab zum Einsatz, wobei spezifische Risiken zu beachten sind, etwa für Candidosen bei Einsatz von IL-17-Antagonisten.  Zusammengefasst ist das arzneimitteltherapeutische Spektrum der Psoriasis breit und kommen in der Regel für die jeweiligen Formen und Schweregrade mehrere Präparate ohne spezifische Priorisierungen auf der Basis von Studienevidenz in Betracht.

- <sup>1</sup> Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, Härle P, Hoffstadt B, Klaus J, Koza J, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Rzany B, Schlaeger M, Schmid-Ott G, Sebastian M, Kiedrowski Rv, Weberschock T: S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris Update - Kurzfassung Teil 1 - Systemische Therapie [S3 Guideline for the Treatment of Psoriasis Vulgaris, Update - Short Version Part 1 - Systemic Treatment]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018; 16 (5): 645-670.
- <sup>2</sup> Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, Rosenbach T, Sannain A, Schlaeger M, Sebastian M, Sterry W, Streit V, Augustin M, Erdmann R, Klaus J, Koza J, Mueller S, Orzechowski HD, Rosumeck S, Schmid-Ott G, Weberschock T, Rzany B: S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris – Update 2011 [S3-Guidelines for the Treatment of Psoriasis Vulgaris - Update 2011]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9 (Suppl 2): S1-S104
- <sup>3</sup> Körber A, Wilsmann-Theis D, Augustin M, Kiedrowski Rv, Mrowietz U, Rosenbach T, Meller S, Pinter A, Sticherling M, Gerdes S: Topische Therapie bei Psoriasis vulgaris. Ein Behandlungspfad [Topical Therapy of Psoriasis Vulgaris. A Treatment Pathway]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019; 17 (Suppl. 4): 3-1
- <sup>4</sup> R. von Kiedrowski, T. Dirschka, G. Krähn-Senftleben, H. Kurzen, R. Ostendorf, S. R. Quist, U. Reinhold, M. Sebastian, C. Termeer. Aktualisierter praxisnaher Behandlungspfad. Empfehlungen für die ambulante Versorgung von Psoriasis vulgaris. *Der Deutsche Dermatologe*, September 9 (2019)
- <sup>5</sup> Augustin M, Enk A, Kiedrowski Rv, Körber A, Maaßen D, Mrowietz U, Peter U, Reich K, Strömer K, Thaçi D, Vanscheidt W, Wüstefeld M, Radtke MA: Einsatz von Systemtherapeutika und Biologika in der leitliniengerechten Therapie der mittelschweren bis schweren Psoriasis vulgaris. *PsoNet Magazin* 2017; Supplement 1
- <sup>6</sup> GKV-Datenanalyse, CVderm/IVDP 5/2020, data on file
- <sup>7</sup> Augustin M, Reich K, Blome C, Schaefer I, Laass A, Radtke MA: Nail Psoriasis in Germany: Epidemiology and Burden of Disease. *Br J Dermatol* 2010; 163 (3): 580-585
- <sup>8</sup> Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CE, Nast A, Franke J, Antoniou C, Arenberger P, Balieva F, Bylaite M, Correia O, Daudén E, Gisondi P, Iversen L, Kemény L, Lahfa M, Nijsten T, Rantanen T, Reich A, Rosenbach T, Segaert S, Smith C, Talme T, Volc-Platzer B, Yawalkar N. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011 Jan;303(1):1-10.
- <sup>9</sup> PsoHealth4-Datenanalyse, CVderm/IVDP 6/2020, data on file
- <sup>10</sup> Reich K, Krueger K, Moessner R, Augustin M: Epidemiology and Clinical Pattern of Psoriatic Arthritis in Germany: a Prospective Interdisciplinary Epidemiological Study of 1511 Patients with Plaque-Type Psoriasis. *Br J Dermatol* 2009; 160 (5): 1040-1047.
- <sup>11</sup> Radtke MA, Reich K, Blome C, Rustenbach S, Augustin M: Prevalence and Clinical Features of Psoriatic Arthritis and Joint Complaints in 2009 Patients with Psoriasis: Results of a German National Survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23 (6): 683-691.