

**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: 2024-B-106 Ixekizumab

Stand: August 2025

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

Ixekizumab

[Enthesitis-assoziierte Arthritis (EAA) bei Patienten ab 6 Jahren]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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

nicht angezeigt

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

Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V:

- Secukinumab (Beschluss vom 5. Januar 2023)
- Baricitinib (Beschluss vom 2. Mai 2024)

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:	
Ixekizumab L04AC13 Taltz®	Anwendungsgebiet gemäß Zulassung vom 22.08.2025: <i>Enthesitis-assoziierte Arthritis (EAA)</i> Taltz, alleine oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung der aktiven EAA bei Patienten ab 6 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 25 kg, die zuvor unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.
Klassische synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARD)	
Methotrexat L01BA01 generisch	– Polyarthritische Formen der schweren aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) ab dem 3. Lebensjahr bei mangelndem Ansprechen auf NSAIDs.
Sulfasalazin A07EC01 generisch	Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Oligoarthritis (Enthesitis-assoziierte Arthritis) ab dem 6. Lebensjahr , die unzureichend auf nichtsteroidale Antiphlogistika (nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAID) und/oder Glukokortikoidinjektionen angesprochen hat. Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Polyarthritits und Spondyloarthropathie mit peripherer Arthritis bei Patienten ab 6 Jahren , die nicht ausreichend auf NSAIDs angesprochen haben. Sulfasalazin medac ist nicht angezeigt bei Patienten mit systemischer juveniler idiopathischer Arthritis oder Patienten mit juveniler Spondyloarthropathie ohne periphere Arthritis.
Hydroxychloroquin P01BA02 generisch	[...] Juvenile idiopathische Arthritis (in Kombination mit anderen Therapien).

Biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (bDMARD)

TNF-alpha-Inhibitoren

Etanercept L04AB01 Enbrel® 10 mg für Kinder und Jugendliche	<p><u>Juvenile idiopathische Arthritis</u></p> <p>Behandlung der Polyarthritits (Rheumafaktorpositiv oder -negativ) und der erweiterten (extended) Oligoarthritits bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen.</p> <p>Behandlung der Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen.</p> <p>Behandlung der Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder eine konventionelle Therapie nicht vertragen.</p>
Adalimumab L04AB04 Humira®	<p><u>Juvenile idiopathische Arthritis</u></p> <p><i>Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis</i></p> <p>Humira wird in Kombination mit Methotrexat angewendet zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren, die nur unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder, wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden (zur Wirksamkeit bei der Monotherapie siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Humira nicht untersucht.</p> <p><i>Enthesitis-assoziierte Arthritis</i></p> <p>Humira wird angewendet zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten, die 6 Jahre und älter sind und die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben (siehe Abschnitt 5.1).</p>
Golimumab L04AB04 Simponi®	<p><u>Juvenile idiopathische Arthritis</u></p> <p><i>Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA)</i></p> <p>Simponi ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Kindern ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorhergehende Therapie mit MTX unzureichend angesprochen haben.</p>

IL-6-Inhibitor

Tocilizumab L04AC07 RoActemra i.v.®	RoActemra ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung von Patienten im Alter von 2 Jahren und älter mit polyartikularer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA; Rheumafaktor-positiv oder -negativ und erweiterte Oligoarthritits) angezeigt, die nur unzureichend auf eine vorangegangene
---	---

	Behandlung mit MTX angesprochen haben. RoActemra kann als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint.
<i>IL-17-Inhibitor</i>	
Secukinumab L04AC10 Cosentyx®	<p><u>Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)</u></p> <p><i>Enthesitis-assoziierte Arthritis (EAA)</i></p> <p>Cosentyx, allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), ist angezeigt für die Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten ab 6 Jahren, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p><i>Juvenile Psoriasis-Arthritis (JPsA)</i></p> <p>Cosentyx, allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), ist angezeigt für die Behandlung der aktiven juvenilen Psoriasis-Arthritis bei Patienten ab 6 Jahren, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen (siehe Abschnitt 5.1).</p>
<i>nicht-konventionelle Wirkstoffe</i>	
Abatacept L04AA24 Orencia®	<p><u>Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis</u></p> <p>ORENCIA ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) bei pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren, wenn das Ansprechen auf eine vorherige DMARD Therapie, einschließlich MTX, nicht ausreichend war.</p> <p>Orencia kann als Monotherapie angewendet werden, wenn eine Intoleranz gegenüber Methotrexat besteht oder wenn eine Behandlung mit Methotrexat nicht angezeigt ist.</p>
<i>JAK-Inhibitoren</i>	
Baricitinib L04AA37 Olumiant	<p><u>Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)</u></p> <p>Baricitinib wird angewendet zur Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab 2 Jahren, die zuvor unzureichend auf eines oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (polyartikulärer Rheumafaktor positiv [RF+] oder negativ [RF–], erweitert oligoartikulär), – Enthesitis-assoziierte Arthritis, und – Juvenile Psoriasis-Arthritis. <p>Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.</p>

<p>Tofacitinib L04AA29 Xeljanz®</p>	<p><u>Juvenile idiopathische Arthritis (JIA)</u></p> <p>Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (Rheumafaktor-positive [RF+] oder -negative [RF-] Polyarthritiden und erweiterte Oligoarthritiden) und der juvenilen Psoriasis-Arthritis (PsA) bei Patienten ab einem Alter von 2 Jahren, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben.</p> <p>Tofacitinib kann in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden oder als Monotherapie, wenn MTX nicht vertragen wird oder eine Fortsetzung der Behandlung mit MTX ungeeignet ist.</p>
<p>Systemische steroidale Antirheumatika (Glucokortikoide) (beispielhafte Aufzählung)</p>	
<p>Prednisolon H02AB06 generisch</p>	<ul style="list-style-type: none"> – andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: <ul style="list-style-type: none"> ○ Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a) ○ Reaktive Arthritiden (DS: c) – Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis (DS: a)
<p>Prednison H02AB07 generisch</p>	<ul style="list-style-type: none"> – andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: <ul style="list-style-type: none"> ○ Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a) ○ Reaktive Arthritiden (DS: c) – Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis (DS: a)
<p>Triamcinolon H02AB08 Volon®</p>	<ul style="list-style-type: none"> – andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: <ul style="list-style-type: none"> ○ Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a) ○ Reaktive Arthritiden (DS: c) – Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis (DS: a)

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR oder NSAID) (beispielhafte Aufzählung)

z. B. Acemetacin
M01AB11
generisch

Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei

- akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall)
- chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrit)

[...]

Kinder und Jugendliche

Eine Anwendung von Acemetacin Heumann bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen, da für diese Altersklasse keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vorliegen.

z. B. Ibuprofen
M01AE01
generisch

Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei

- akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall)
- chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrit)

[...]

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2024-B-106 (Ixekizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 11. Juni 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	11
Referenzen	14

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DMARD	disease-modifying antirheumatic drug
EAA	Enthesitis-assozierte Arthritis
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JIA	juvenile idiopathische Arthritis
LoE	Level of Evidence
MTX	Methotrexat
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten ab 6 Jahren, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen.

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

2 Systematische Recherche

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

Die Erstrecherche wurde am 25.07.2022 durchgeführt, die folgenden am 27.07.2023 und 24.04.2024. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 1353 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 2 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Es konnten keine systematischen Reviews identifiziert werden.

3.3 Leitlinien

Ringold S et al., 2019 [2].

American College of Rheumatology/Arthritis Foundation

2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis

Zielsetzung/Fragestellung

To develop treatment recommendations for children with juvenile idiopathic arthritis manifesting as non- systemic polyarthritis, sacroiliitis, or enthesitis.

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.

Recherche/Suchzeitraum:

- Oktober 2017.

LoE/GoR

- COCHRANE RoB
- GRADE methodology
- Interpretation of Recommendations
 - A *strong* recommendation means that the Voting Panel was confident that the desirable effects of following the recommendation outweigh the undesirable effects (or vice versa), so the course of action would apply to all or almost all patients, and only a small proportion would not want to follow the recommendation. In some cases, strong recommendations were made even in the absence of moderate- or high-quality evidence based on Voting Panel experience and data from adult studies.

- A *conditional* recommendation means that the Voting Panel believed that the desirable effects of following the recommendation probably outweigh the undesirable effects, so the course of action would apply to the majority of the patients, but some may not want to follow the recommendation. Because of this, conditional recommendations are particularly preference-sensitive and warrant a shared decision-making approach. Conditional recommendations were generally based on low- to very-low-quality evidence. Most recommendations in this guideline are conditional.

Sonstige methodische Hinweise

Es handelt sich hierbei um ein Update der LL von 2013. Die aktuelle LL ist zwar noch gültig (Publikationsdatum: 06/2019), eine bevorstehende Aktualisierung dieser LL ist jedoch zukünftig erwartbar. Die systematische Literaturrecherche war zudem bereits in 10/2017.

Recommendations

Subsequent therapy based upon disease activity

Disease activity (moderate/high and low) as defined by the clinical Juvenile Disease Activity Score based on 10 joints (cJADAS-10) is provided as a general parameter and should be interpreted within the clinical context:

Moderate/high disease activity: Clinical JADAS-10 >2.5

Low disease activity: Clinical JADAS-10 ≤2.5 and ≥1 active joint

Table 6. Recommendations for the initial and subsequent treatment of children and adolescents with JIA and enthesitis*

Recommendation	Level of evidence
In children and adolescents with active enthesitis, NSAID treatment is strongly recommended over no treatment with an NSAID (PICO D.1).	Very low
In children and adolescents with active enthesitis despite treatment with NSAIDs:	
• Using a TNFi is conditionally recommended over methotrexate or sulfasalazine (PICO D.2, D.3).	Low
• Bridging therapy with a limited course of oral glucocorticoids (<3 months) during initiation or escalation of therapy is conditionally recommended (PICO D.4).† Bridging therapy may be of most utility in the setting of high disease activity, limited mobility, and/or significant symptoms.	Very low
Physical therapy	
• In children and adolescents with enthesitis who have or are at risk for functional limitations, using physical therapy is conditionally recommended (PICO D.5).	Very low

* TNFi = tumor necrosis factor inhibitor (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab) (see Table 3 for other definitions).

† A bridging course of oral glucocorticoids was defined a short course (<3 months) of oral glucocorticoids intended to control disease activity quickly during the initiation or escalation of therapy.

Hintergrund:

Recommendations for the treatment of JIA and enthesitis (Table 6)

PICO D.2, D.3. In children and adolescents with JIA and active enthesitis despite treatment with NSAIDs, using a TNFi is conditionally recommended over methotrexate or sulfasalazine. This recommendation is conditional based on the low quality of supporting evidence. While TNFi is preferred, the Voting Panel discussed that a trial of methotrexate or sulfasalazine may be warranted for patients with contraindications to TNFi, patients with mild enthesitis, and patients with concomitant active peripheral polyarthritis (80,90–95,100).

Referenzen:

Minden K, Niewerth M, Zink A, Seipelt E, Foeldvari I, Girschick H, et al. Long-term outcome of patients with JIA treated with etanercept, results of the biologic register JuMBO. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1407–15.

- Horneff G, Burgos-Vargas R, Constantin T, Foeldvari I, Vojinovic J, Chasnyk VG, et al. Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1114–22.
- Horneff G, Fitter S, Foeldvari I, Minden K, Kuemmerle-Deschner J, Tzaribacev N, et al. Double-blind, placebo-controlled randomized trial with adalimumab for treatment of juvenile onset ankylosing spondylitis (JoAS): significant short term improvement. *Arthritis Res Ther* 2012;14:R230
- Weiss PF, Xiao R, Brandon TG, Pagnini I, Wright TB, Beukelman T, et al. Effectiveness of tumor necrosis factor agents and disease-modifying antirheumatic therapy in children with enthesitis-related arthritis: the first year after diagnosis. *J Rheumatol* 2018;45:107–14.
- Burgos-Vargas R, Tse SM, Horneff G, Pangan AL, Kalabic J, Goss S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of adalimumab in pediatric patients with enthesitis-related arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67:1503–12.
- Windschall D, Muller T, Becker I, Horneff G. Safety and efficacy of etanercept in children with the JIA categories extended oligoarthritis, enthesitis-related arthritis and psoriasis arthritis. *Clin Rheumatol* 2015;34:61–9.
- Constantin T, Foeldvari I, Vojinovic J, Horneff G, Burgos-Vargas R, Nikishina I, et al. Two-year efficacy and safety of etanercept in pediatric patients with extended oligoarthritis, enthesitis-related arthritis, or psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2016;43:816–24.
- Burgos-Vargas R, Vazquez-Mellado J, Pacheco-Tena C, Hernandez-Garduno A, Goycochea-Robles MV. A 26 week randomised, double blind, placebo controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies [letter]. *Ann Rheum Dis* 2002;61:941–2.

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ), 2019 [1].

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

S2k-Leitlinie „Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis“, AWMF-Register Nr. 027/020

Zielsetzung/Fragestellung

Die Leitlinie soll entsprechend der Definition von Leitlinien zur Entscheidungsfindung für Arzt und Patient bei therapeutischen Maßnahmen dienen

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund der Relevanz für den deutschen Versorgungskontext, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Januar 2018, Medline

LoE/GoR

Klassifikation der Konsensusstärke

Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75 - 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 - 75% der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

Beschreibung	Syntax
Starke Empfehlung	Soll / soll nicht
Empfehlung	Sollte / sollte nicht
Empfehlung offen	Kann erwogen / verzichtet werden

Sonstige methodische Hinweise

Leitlinie gültig bis 11/2024

Empfehlungen

Empfehlung 4:

Methotrexat (MTX) soll bei nicht ausreichender Wirksamkeit von NSAR, hohem oder wiederholtem Steroidbedarf oder polyartikulärer JIA eingesetzt werden.

Konsensstärke: 96%

MTX kann auch bei sJIA eingesetzt werden.

Konsensstärke: 96 %

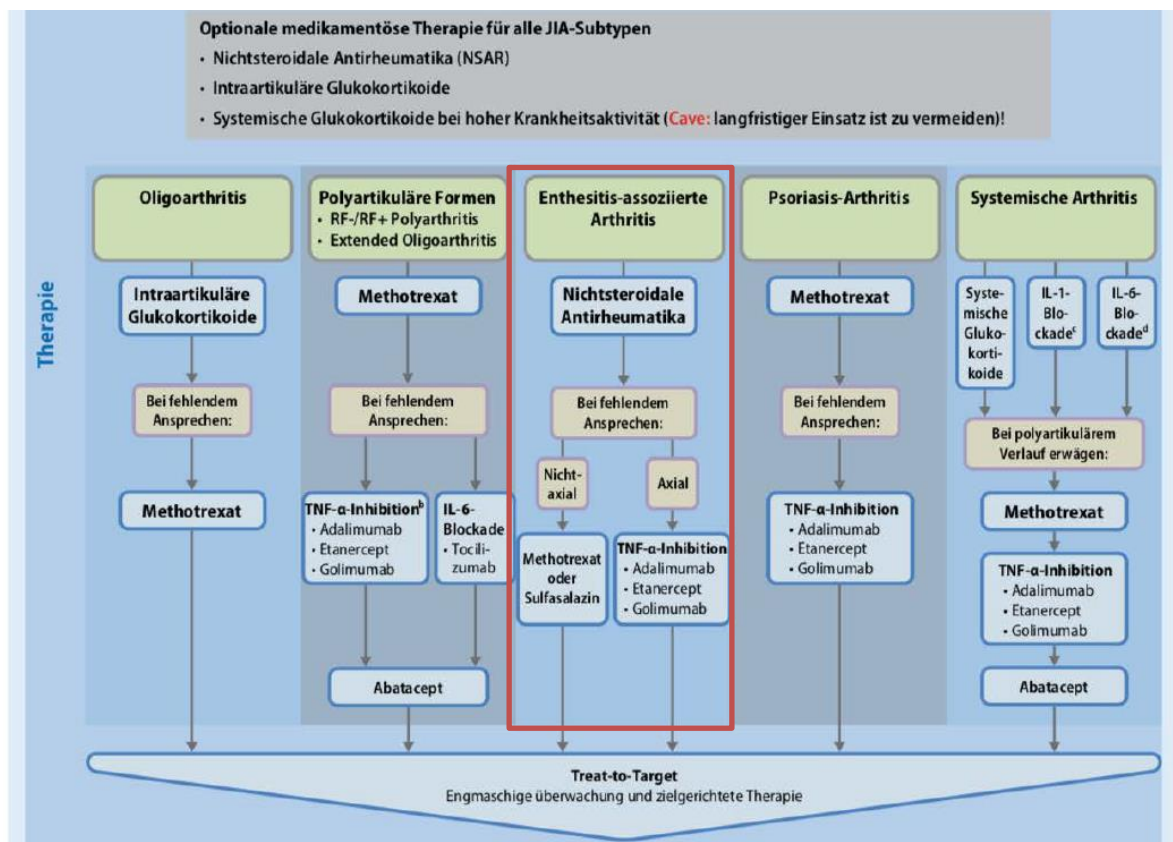
MTX sollte nicht zur Behandlung der isolierten axialen EAA eingesetzt werden.

Konsensstärke: 80 %

Empfehlung 5:

Sulfasalazin kann bei der peripheren Arthritis der Enthesitis-assoziierten Arthritis eingesetzt werden.

Konsensstärke: 100 %



Hintergrund

- Methotrexat (MTX)

- Bei der Behandlung der Enthesitis-assoziierten Arthritis wurde die Wirksamkeit von MTX mit peripherer oder axialer EAA nicht geprüft. Wenige offene Studien und eine RCT mit Einschluss von EAA-Patienten [96] weisen auf einen Effekt bei der peripheren Arthritis hin. Bei der Prüfung der vergleichenden Wirksamkeit einer anti-TNF-Therapie und cs-DMARD-Therapie (überwiegend MTX) bei Kindern mit früher EAA war MTX, mit Ausnahme bei der Enthesitis, den TNF-Blockern hinsichtlich Wirksamkeit unterlegen [97].
- TNF – alpha- Inhibitoren
 - In zwei RCT, die vornehmlich Patienten mit dem Subtyp Enthesitis-assoziierte Arthritis auswerteten, konnte für Etanercept [64] ein positiver Effekt der Substanzen bei diesem Subtyp gezeigt werden. [128, 129] und einem RCT für Adalimumab [64] ein positiver Effekt der Substanzen bei diesem Subtyp gezeigt werden.

Referenzen aus Leitlinien

64. Burgos-Vargas R, Tse SM, Horneff G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of Adalimumab in pediatric patients with enthesitis-related Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67: 1503-12.
96. Klein A, Kaul I, Foeldvari I, et al. Efficacy and safety of oral and parenteral methotrexate therapy in children with juvenile idiopathic arthritis: an observational study with patients from the German Methotrexate Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 2349-2356.
97. Weiss PF, Xiao R, Brandon TG, et al. Comparative effectiveness of tumor necrosis factor agents and disease-modifying anti rheumatic therapy in children with enthesitis-related arthritis: the first year after diagnosis. *J Rheumatol.* 2018 Jan; 45(1): 107-114.
128. Horneff G, Foeldvari I, Minden K, et al. Efficacy and safety of etanercept in patients with the enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 2240-9.
129. Horneff G, Burgos-Vargas R, Constantin T, et al. Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1114-1122.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 04 of 12, April 2024)
am 24.04.2024

#	Suchfrage
1	[mh "arthritis, juvenile"]
2	(juvenil* OR child*):ti,ab,kw
3	(arthrit* OR arthropath*):ti,ab,kw OR (oligoarthrit* OR polyarthrit* OR psorias* OR (still* AND disease)):ti
4	#2 AND #3
5	(pediatric* OR paediatric*):ti,ab,kw
6	(rheumatic AND disease*):ti,ab,kw
7	#5 AND #6
8	#4 OR #7
9	(jia OR pjia OR jpsa):ti,ab,kw
10	#1 OR #8 OR #9
11	#10 with Cochrane Library publication date from Mar 2019 to present

Systematic Reviews in PubMed am 24.04.2024

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	arthritis, juvenile[mh]
2	juvenil*[tiab] OR child*[tiab]
3	(arthrit*[tiab] OR arthropath*[tiab] OR oligoarthrit*[tiab] OR polyarthrit*[tiab] OR psorias*[tiab] OR (still*[tiab] AND disease[tiab]))
4	#2 AND #3
5	pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab]
6	rheumatic[tiab] AND disease*[tiab]
7	#5 AND #6
8	#4 OR #7
9	jia[tiab] OR pjia[tiab] OR jpsa[tiab]
10	#1 OR #8 OR #9
11	(#10) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])))

#	Suchfrage
	OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
12	(#11) AND ("2019/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
14	(#13) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 24.04.2024

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

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

#	Suchfrage
1	arthritis, juvenile[mh]
2	juvenil*[tiab] OR child*[tiab]
3	(arthrit*[tiab] OR arthropath*[tiab] OR oligoarthrit*[tiab] OR polyarthrit*[tiab] OR psorias*[tiab] OR (still*[tiab] AND disease[tiab]))
4	#2 AND #3
5	pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab]
6	rheumatic[tiab] AND disease*[tiab]
7	#5 AND #6
8	#4 OR #7
9	jia[tiab] OR pjia[tiab] OR jpsa[tiab]
10	#1 OR #8 OR #9
11	(#10) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
12	(#11) AND ("2019/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 24.04.2024

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ).** Therapie der Juvenilen Idiopathischen Arthritis; S2k-Leitlinie, Langfassung, 3. Auflage [online]. AWMF-Registernummer 027-020. Stand: 30.11.2019. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019. [Zugriff: 26.04.2024]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-020l_S2k_Juvenile_Idiopathische_Arthritis_2020-10.pdf.
2. **Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al.** 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: therapeutic approaches for non-systemic polyarthritis, sacroiliitis, and enthesitis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(6):846-863.

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

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2024-B-106

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) Berufsverband der Augenärzte Deutschlands (BVA)
Datum der Erstellung	20. Mai 2024

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten ab 6 Jahren, deren Erkrankung unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen hat oder die diese nicht vertragen. („...kann in Kombination mit Methotrexat (MTX) oder als Monotherapie angewendet werden.“
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
<p>Die aktive Enthesitis-assoziierten Arthritis ist eine spezielle Unterform der juvenilen idiopathischen Arthritis. Sie kann, wie die anderen Formen der JIA bei Kindern und Jugendlichen zu einer Uveitis mit der Gefahr einer schweren und dauerhaften Schädigung der Augen bis hin zu einer Erblindung führen.</p> <p>Die Interdisziplinäre Leitlinie „Diagnostik und antientzündlichen Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis“ (AWMF Leitlinie S2k, Registernummer 045-012) verfolgte folgende Ziele: Verbesserung der Versorgung der Patienten, Berücksichtigung des aktuellen Standes der evidenzbasierten Medizin zum Thema Uveitis, Erarbeitung eines Therapiealgorithmus mit Darstellung als Flussdiagramm und Förderung der Patientenversorgung in interdisziplinären Netzwerken. Darin werden nachfolgende Kernaussagen getroffen.</p> <p>-</p> <p>Grundprinzipien: Die Behandlung der Uveitis erfolgt in Abhängigkeit von der Aktivität der Entzündung, den Komplikationen und den Risikofaktoren für eine Visusminderung. Bei der Medikation ist auch die entzündlich-rheumatische Grunderkrankung zu berücksichtigen, welche oft eine DMARD Therapie bereits erforderlich macht.</p> <p>-</p> <p>Statements:</p>

Eine aktive Uveitis soll behandelt werden.

Topische Kortikosteroide sollen als initiale Therapie bei der aktiven Uveitis eingesetzt werden.

Topische und systemische nichtsteroidale Antiphlogistika sollen nicht als alleinige Therapie der aktiven Uveitis eingesetzt werden, sondern nur zur Reduktion von topischen Kortikosteroiden.

Bei chronischer Uveitis soll eine topische Kortikosteroidgabe in möglichst niedriger Dosis je nach individuellem Verlauf erfolgen. Wenn eine Reizfreiheit mit einer Erhaltungstherapie von ≤ 2 Tropfen täglich innerhalb von 3 Monaten erzielt werden kann, soll eine systemische Disease-modifying antirheumatic drug (DMARD)-Therapie der Uveitis nicht erfolgen.

Wenn keine Reizfreiheit der Augen nach spätestens 12 Wochen unter topischer Kortikosteroidtherapie mit ≤ 2 Tropfen täglich erzielt wird oder wenn unerwünschte Wirkungen der topischen Kortikosteroide auftreten oder unter dieser Therapie neue entzündungsbedingte Komplikationen der Uveitis auftreten, soll eine konventionelle synthetische (cs)DMARD-Therapie erfolgen. Methotrexat ist derzeit das csDMARD der ersten Wahl zur Therapie der Uveitis bei JIA - Bei sehr schwerem Verlauf der Uveitis kann ein entsprechend kürzeres Intervall gewählt werden. Bei sehr schwerer aktiver Uveitis mit prognostischen Faktoren für eine drohende uveitisbedingte Visusminderung (z.B. Hypotonie, hohem Tyndall, massiver Vorderkammer-Reizzustand, dichte Glaskörpertrübungen oder Makulaödem), die in kurzer Zeit zu einer weiteren Visusverschlechterung führen können, sollte bis zum erwarteten Wirkungseintritt der DMARDs eine systemische Kortikosteroidgabe erwogen werden.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Weitere Statements aus der o.g. Leitlinie:

Wenn keine Reizfreiheit der Augen nach spätestens 16 Wochen unter Methotrexat-Monotherapie und topischer Kortikosteroidtherapie ≤ 2 Tropfen täglich erzielt wird oder neue entzündungsbedingte Komplikationen der Uveitis auftreten, sollte eine TNFalpha Antikörpertherapie in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden. Bei einem sehr schweren Verlauf der Uveitis kann ein entsprechend kürzeres Intervall für diese Therapieeskalation gewählt werden. - Bei sehr schwerer aktiver Uveitis mit prognostischen Faktoren für eine drohende uveitisbedingte Visusminderung (z.B. Hypotonie, hohem Tyndall, massiver Vorderkammer-Reizzustand, dichte Glaskörpertrübungen oder Makulaödem), die in kurzer Zeit zu einer weiteren Visusverschlechterung führen können, sollte bis zum erwarteten Wirkungseintritt der bDMARDs eine systemische Kortikosteroidgabe erwogen werden.

Bei fehlendem Wirkungseintritt oder –versagen einer Therapie mit einem TNFalpha Antikörper (Adalimumab, Golimumab, Infliximab) sollte ein anderes Biologikum gewählt werden. – In diesem Therapieschritt sind Tocilizumab, Abatacept und Janus Kinase Inhibitoren eine Option, Rituximab sollte aktuell eher nachrangig verwendet werden. - Wegen eines erhöhten Risikos von Erstmanifestation oder Rezidiven der Uveitis sollte Etanercept nicht zur Behandlung der Patienten mit JIA-assoziiertes Uveitis verwendet werden.

Referenzliste:

Interdisziplinäre Leitlinie zur Diagnostik und entzündlichen Therapie der Uveitis bei juveniler idiopathischer Arthritis. AWMF Leitlinie S2k, Registernummer 045-012, Version 3.0, Stand 03.05.2021, gültig bis 02.05.2026