



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Bimekizumab

Vom 21. Dezember 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	22
4.	Verfahrensablauf	22
5.	Beschluss	24
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	34
B.	Bewertungsverfahren.....	35
1.	Bewertungsgrundlagen	35
2.	Bewertungsentscheidung	35
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	36
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	37
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	41
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	42
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	42
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	44
5.1	Stellungnahme der UCB Pharma GmbH.....	44
5.2	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	112
5.3	Stellungnahme der LEO Pharma GmbH	117
5.4	Stellungnahme der Amgen GmbH	121
5.5	Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	126

5.6	Stellungnahme des vfa	132
5.7	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e.V.....	144
5.8	Stellungnahme Professor Augustin, Dr. von Kiedrowski, Professor Thaçi.....	159
D.	Anlagen	171
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	171
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	183

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Bimekizumab (Bimzelx) wurde am 15. September 2021 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 5. Juni 2023 hat Bimekizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 29. Juni 2023 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Bimekizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Bimzelx wird allein oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis angewendet, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Oktober 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden 1 wurde in der Nutzenbewertung von Bimekizumab nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Bimekizumab (Bimzelx) gemäß Fachinformation

Bimzelx wird allein oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis angewendet, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.12.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein Interleukin-Inhibitor (Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat

1 Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- b) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

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

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

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

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im Indikationsgebiet Psoriasis-Arthritis sind folgende Wirkstoffe verschiedener Wirkstoffklassen zugelassen:
- steroidale Antirheumatika: Prednisolon, Prednison, Triamcinolon
 - nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR): z. B. Acemetacin
 - klassische synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARDs): Methotrexat, Leflunomid
 - biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (bDMARDs):
 - TNF-alpha-Inhibitoren: Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab
 - Interleukin-Inhibitoren: Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab, Ustekinumab, Risankizumab
 - Inhibitor der T-Zell-Aktivierung: Abatacept
 - zielgerichtete synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (tsDMARDs):
 - JAK-Inhibitoren: Tofacitinib, Upadacitinib
 - Phosphodiesterase-4-Inhibitor: Apremilast
- zu 2. Nicht-medikamentöse Maßnahmen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Apremilast vom 6. August 2015.
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Ixekizumab vom 16. August 2018.
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Tofacitinib vom 21. Februar 2019.
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Secukinumab vom 18. Februar 2021.
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Guselkumab vom 20. Mai 2021.
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Upadacitinib vom 15. Juli 2021.
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Risankizumab vom 19. Mai 2022.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.
- Bimekizumab ist zugelassen für Erwachsene, die auf eine vorangegangene Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Für diese Patientinnen und Patienten ist eine alleinige Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika oder Glukokortikoiden nicht mehr adäquat. Auch wenn insbesondere die lokale Injektion von Glukokortikoiden ggf. bei einigen Patientinnen und Patienten als Add-on-Therapie zur Anwendung kommt, stellen nichtsteroidale Antirheumatika und Glukokortikoide im vorliegenden Anwendungsgebiet keine zweckmäßige Therapieoption dar, weshalb beide Wirkstoffklassen bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht weiter berücksichtigt werden.

Der Inhibitor der T-Zell-Aktivierung Abatacept sowie der Phosphodiesterase-4-Inhibitor Apremilast besitzen bei der Therapie der aktiven Psoriasis-Arthritis keinen relevanten Stellenwert und werden durch die aktuellen Therapieempfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR 2020)² nur nachrangig für eine Therapie in Betracht gezogen. Beide Wirkstoffe werden vor dem Hintergrund der vielfältigen Therapieoptionen daher nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen.

JAK-Inhibitoren sind mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert.³ Gemäß der im Zuge des Stellungnahmeverfahrens beteiligten klinischen Sachverständigen besitzen JAK-Inhibitoren deshalb bei der Therapie der Psoriasis-Arthritis einen nachrangigen Stellenwert.

Auch der Stellenwert der selektiven IL-23-Inhibitoren Guselkumab und Risankizumab ist vor dem Hintergrund des nicht belegten Zusatznutzens und fehlender Leitlinienempfehlungen nicht abschließend beurteilbar. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse sowie unter Berücksichtigung des deutschen Versorgungsstandards werden Tofacitinib, Upadacitinib, Guselkumab und Risankizumab für das vorliegende Verfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

zu a) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Für Erwachsene, die auf eine vorangegangene konventionelle krankheitsmodifizierende antirheumatische (csDMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ist eine erstmalige Behandlung mit einem bDMARD angezeigt. Für diese Patientinnen und Patienten wird gemäß den aktuellen Therapieempfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR 2020)² die Therapie mit einem TNF-alpha-Inhibitor (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab), einem Interleukin-17-Inhibitor (Ixekizumab und Secukinumab) oder einem Interleukin-12/23-Inhibitor (Ustekinumab) empfohlen.

Für Erwachsene, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, werden deshalb die TNF-alpha-Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab), die Interleukin-17-Inhibitoren Ixekizumab und Secukinumab sowie der Interleukin-12/23-Inhibitor Ustekinumab, ggf. in Kombination mit Methotrexat, als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt.

zu b) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Für Erwachsene, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, wird der Wechsel auf ein anderes bDMARD (TNF-alpha-Inhibitor, Interleukin-Inhibitor) empfohlen.

Für Erwachsene, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, werden daher im Rahmen eines Therapiewechsels die TNF-alpha-Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab

2 Gossec L, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. Ann Rheum Dis 2020;79:700-712.

3 Siehe Fachinformationen zu Xeljanz (Tofacitinib) und Rinvoq (Upadacitinib).

und Infliximab), die Interleukin-17-Inhibitoren Ixekizumab und Secukinumab sowie der Interleukin-12/23-Inhibitor Ustekinumab, ggf. in Kombination mit Methotrexat, als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt. Eine Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Bimekizumab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Für Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung für Patientenpopulation a):

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die randomisierte kontrollierte Studie BE OPTIMAL vor, in der Bimekizumab mit Adalimumab oder mit Placebo, jeweils in Mono- oder in Kombinationstherapie – verglichen wird. Der Placeboarm wird im Rahmen der Nutzenbewertung nicht betrachtet, da er keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlaubt.

Die Behandlungsdauer mit der Studienmedikation betrug 52 Wochen. Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten mit seit mindestens 6 Monaten bestehender aktiver Psoriasis-Arthritis definiert gemäß der Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis (CASPAR-Kriterien). Die Patientinnen und Patienten mussten ≥ 3 geschwollene und ≥ 3 druckschmerzempfindliche Gelenke und eine aktive Plaque-Psoriasis oder eine dokumentierte Vorgeschichte derselben zeigen. Zudem durften die Patientinnen und Patienten noch keine Behandlung mit einem bDMARD erhalten haben. Eine Vorbehandlung mit csDMARDs war möglich. Es wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen die Psoriasis-Arthritis im Erwachsenenalter begonnen hatte.

Unter definierten Bedingungen konnten vor Studienbeginn begonnene Therapien mit konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (csDMARDs), nicht steroidalen Antirheumatika (NSAIDs), COX-2-Inhibitoren, Analgetika und oralen Kortikosteroiden während der Behandlung mit der Studienmedikation fortgeführt werden. In der Studie wurden folgende Wirkstoffe als csDMARD definiert: Methotrexat, Sulfasalazin, Leflunomid, Methotrexat-Natrium, Apremilast, Ciclosporin, Tofacitinib, Hydroxychloroquinsulfat, Azathioprin. Die Anwendung von Bimekizumab und Adalimumab erfolgt gemäß Zulassung als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat. Der Einsatz der csDMARDs als Begleittherapie zu Bimekizumab oder Adalimumab erfolgte damit nicht bei allen Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern zulassungskonform. Bei unzureichendem Therapieansprechen bis Woche 16 konnte die Begleittherapie angepasst werden. Die Einleitung einer Biologikatherapie führte zum Studienabbruch.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse für die Teilpopulation mit mindestens einer vorangegangenen csDMARD-Therapie vor, für die er angibt, dass sie unzureichend auf eine csDMARD-Therapie angesprochen oder diese nicht vertragen hat. Die Teilpopulation umfasst 339 Patientinnen und Patienten im Bimekizumabarm und 108 Patientinnen und Patienten im Adalimumabarm. Durch die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Angaben konnte der pharmazeutische Unternehmer plausibilisieren, dass insgesamt mindestens 80 % der vorgelegten Teilpopulation sowohl unzureichend auf eine vorangegangene csDMARD-Therapie angesprochen oder diese nicht vertragen haben als auch zulassungskonform in Monotherapie oder in Kombination mit csDMARDs behandelt wurden. Die Teilpopulation wird deshalb für die Nutzenbewertung herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In der Studie BE OPTIMAL traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Minimale Krankheitsaktivität (MDA)

Für den Endpunkt MDA zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Bimekizumab und Adalimumab.

Remission (DAPSA ≤ 4)

Für den Endpunkt Remission (DAPSA ≤ 4) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Bimekizumab und Adalimumab.

Druckschmerzempfindliche Gelenke (TJC68 ≤ 1)

Für den Endpunkt TJC68 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Geschwollene Gelenke (SJC66 ≤ 1)

Für den Endpunkt SJC66 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Enthesitis

Die Enthesitis wird operationalisiert über den LEI und SPARCC Enthesitis Index. Die Bewertung erfolgt dabei primär auf Basis des LEI.

Für Enthesitis, erhoben mittels LEI, wird die mittlere Änderung zu Woche 52 herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Bimekizumab und Adalimumab. Für Enthesitis, erhoben über den SPARCC Enthesitis Index, liegen keine geeigneten Daten vor, da die Responderanalysen nur Patientinnen und Patienten mit SPARCC > 0 zu Baseline einschließen und damit 65,3 % der relevanten Teilpopulation ausschließen.

Axiale Beteiligung (BASDAI)

Für den Endpunkt axiale Beteiligung (BASDAI) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Bimekizumab und Adalimumab.

Arthritis-Schmerz (PtAAP VAS)

Für den Endpunkt Arthritis-Schmerz (PtAAP VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Bimekizumab und Adalimumab.

Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PGA-PsA VAS)

Für den Endpunkt patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PGA-PsA VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Bimekizumab und Adalimumab.

Beeinträchtigung durch die Erkrankung (PsAID-12)

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch die Erkrankung (PsAID-12) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Bimekizumab und Adalimumab.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Bimekizumab und Adalimumab.

Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)

Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) wird die mittlere Änderung zu Woche 52 herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Bimekizumab und Adalimumab.

Fatigue (FACIT-Fatigue)

Für den Endpunkt Fatigue (FACIT-Fatigue) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Bimekizumab und Adalimumab.

Hautsymptomatik (Psoriasis Area and Severity Index (PASI))

Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Der PASI dient in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrades der Psoriasis-Erkrankung. Die Symptome Rötung, Dicke und Schuppung der Haut werden jeweils für die Körperregionen Kopf, Rumpf, Arme und Beine vom Arzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 4 (sehr schwer) bewertet. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der PASI-Score kann zwischen 0 (keine Psoriasis- Anzeichen) und 72 liegen.

Der Endpunkt wurde im Studienverlauf ausschließlich bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis auf ≥ 3 % der Körperoberfläche zu Baseline erhoben. In die Auswertungen zum PASI (PASI100, PASI90 und PASI75) gingen nur 49% der relevanten Teilpopulation ein. Dieses Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist nicht sachgerecht. Auch Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn keine oder nur eine geringe Hautsymptomatik aufweisen, können diese Symptome im weiteren Krankheitsverlauf ausbilden. Durch die gewählte Operationalisierung des pharmazeutischen Unternehmers ist es nicht möglich, Aussagen für die gesamte Zielpopulation abzuleiten. Darüber hinaus handelt es sich beim PASI um das Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades sowie zur Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere, so dass für die Hälfte der Patientinnen und Patienten keine Aussage zu diesem zentralen Instrument zur Erhebung der Symptomatik und Krankheitsschwere bei der

Psoriasis vorliegt. Auch im Stellungnahmeverfahren haben die beteiligten klinischen Sachverständigen bestätigt, dass eine Analyse des gesamten Patientengutes zu Baseline zu bevorzugen gewesen wäre. Zusammengenommen wäre es folglich erforderlich gewesen, in die Auswertung des PASI alle Patientinnen und Patienten einzuschließen. Die Responderanalysen zu diesen Endpunkten sind daher nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI)

Der Endpunkt wurde im Studienverlauf ausschließlich bei Patientinnen und Patienten erhoben, die zu Studienbeginn einen Wert > 0 hatten. In die Auswertungen zum mNAPSI gingen 44,7 % der relevanten Teilpopulation nicht ein. Die Responderanalysen zu diesem Endpunkt sind daher – ebenso wie beim PASI – nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Daktylitis (LDI)

Für den Endpunkt Daktylitis liegen Responderanalysen für die gesamte Teilpopulation vor, in die allerdings nur wenige Patientinnen und Patienten mit ihren tatsächlich beobachteten Werten eingingen. Zu Woche 52 lag der Anteil an Patientinnen und Patienten, deren Werte mittels Non-Responder-Imputation (NRI) ersetzt werden, bei ca. 60 %. Es ist dabei unklar, bei wie vielen Patientinnen und Patienten die fehlenden Werte auf eine Protokolländerung zur Erhebung des LDI in Abhängigkeit von der Symptomatik zurückzuführen sind. Die Auswertungen zum LDI sind daher nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Lebensqualität

SF-36

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über den SF-36, zeigt sich weder für den psychischen noch für den körperlichen Summenscore ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Bimekizumab und Adalimumab.

PsAQoL

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über den PsAQoL, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Bimekizumab und Adalimumab.

Nebenwirkungen

Gesamtraten SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dieser Unterschied ist jedoch nicht mehr als geringfügig.

Pilzinfektionen (HLGT, UE)

Für den Endpunkt Pilzinfektionen (HLGT, UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab.

Gesamtbewertung / Fazit

Für Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, wurden die Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie BE OPTIMAL vorgelegt. Der Vergleich von Bimekizumab erfolgt gegenüber Adalimumab.

In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil für Bimekizumab gegenüber Adalimumab. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Im Detail zeigt sich für den Endpunkt Pilzinfektionen ein statistisch signifikanter Nachteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab. Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, der jedoch nicht mehr als geringfügig ist.

Im Gesamtfazit liegen keine Ergebnisse vor, um einen Zusatznutzen zu begründen. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen im Gegensatz dazu im Detail Nachteile bei den nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen (Pilzinfektionen) vor.

Vor diesem Hintergrund stellt der G-BA fest, dass ein Zusatznutzen für Bimekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

b) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Für Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung für Patientenpopulation b):

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Patientenpopulation b) keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Bimekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, da keine relevante Studie identifiziert werden konnte.

Bei der Zulassungsstudie BE COMPLETE handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, welche Bimekizumab gegenüber Placebo bei der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis, die auf eine Behandlung mit einem oder zwei TNF-alpha-Antagonisten unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, vergleicht. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier wird diese Studie aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Bimekizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Bimzelx wird allein oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis angewendet, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

a) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

und

b) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

zu Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie mit einem TNF-alpha-Antagonisten (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder einem Interleukin-Inhibitor (Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat, bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse einer Teilpopulation der RCT BE OPTIMAL vor, bei denen Bimekizumab mit Adalimumab (jeweils als Monotherapie oder mit csDMARD-Begleittherapie) verglichen wurden. Der vorgelegte Vergleich stellt eine geeignete Umsetzung der Vergleichstherapie dar.

In den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil für Bimekizumab gegenüber Adalimumab. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, im Detail zeigt sich ein Nachteil im Endpunkt Pilzinfektionen für Bimekizumab gegenüber Adalimumab.

In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen für Bimekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

zu Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat, bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Bimekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, da keine relevante Studie identifiziert werden konnte.

Ein Zusatznutzen für Bimekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.

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

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zu Grunde gelegt. Die Herleitung erfolgt analog zu dem Beschluss des G-BA zu Ixekizumab aus dem Jahr 2018⁴ sowie den Beschlüssen zu Secukinumab, Guselkumab und Upadacitinib aus dem Jahr 2021^{5, 6, 7} und dem Beschluss zu Risankizumab aus dem Jahr 2022⁸. Die Schätzung ist demnach mit denselben Unsicherheiten behaftet. Die abweichenden Patientenzahlen sind auf die herangezogenen aktualisierten höheren Bevölkerungszahlen in der Ausgangsbasis sowie einen leicht höheren GKV-Anteil zurückzuführen. Insgesamt ist weiterhin von einer Unterschätzung auszugehen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Bimzelx (Wirkstoff: Bimekizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. September 2023):

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

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

2.4 Therapiekosten

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

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Bimekizumab ist allein oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung Erwachsener mit aktiver Psoriasis-Arthritis zugelassen. Die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Patientengruppen können ebenfalls sowohl im Rahmen einer Monotherapie als auch in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden. Somit fallen die entsprechenden Kosten für Methotrexat ggf. sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie an und werden deshalb nicht separat aufgeführt.

4 Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA zu Ixekizumab vom 16. August 2018.

5 Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA zu Secukinumab vom 18. Februar 2021.

6 Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA zu Guselkumab vom 20. Mai 2021.

7 Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA zu Upadacitinib vom 15. Juli 2021.

8 Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA zu Risankizumab vom 19. Mai 2022.

a) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

b) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bimekizumab	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
TNF-alpha-Antagonist				
Adalimumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Certolizumab Pegol	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
	oder kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	oder 13,0		oder 13,0
Etanercept	kontinuierlich, 2 x in 7 Tagen	52,1	2	104,2
	oder kontinuierlich, 1 x in 7 Tagen	oder 52,1	oder 1	oder 52,1
Golimumab	1 x monatlich	12,0	1	12,0
Infliximab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Interleukin-Inhibitor				
Ixekizumab	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Secukinumab	kontinuierlich, 1 x monatlich	12,0	1	12,0
Ustekinumab	kontinuierlich,	4,3	1	4,3

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	1 x alle 84 Tage			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Bimekizumab	160 mg	160 mg	1 x 160 mg	13,0	13,0 x 160 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
TNF-alpha-Antagonist					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Certolizumab Pegol	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
	oder 400 mg	oder 400 mg	oder 2 x 200 mg	oder 13,0	oder 26,0 x 200 mg
Etanercept	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	104,2	104,2 x 25 mg
	oder 50 mg	oder 50 mg	oder 1 x 50 mg	oder 52,1	oder 52,1 x 50 mg
Golimumab	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	12,0	12,0 x 50 mg
Infliximab	120 mg	120 mg	1x 120 mg	26,1	26,1 x 120 mg
Interleukin-Inhibitor					
Ixekizumab	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	13,0	13,0 x 80 mg
Secukinumab	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	12,0	12,0 x 150 mg
	oder 300 mg	oder 300 mg	oder 1 x 300 mg		oder 12,0 x 300 mg
Ustekinumab	45 mg	45 mg	1 x 45 mg	4,3	4,3 x 45 mg

Kosten:

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

berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Bimekizumab 160 mg	4 ILO	5 998,30 €	2,00 €	242,34 €	5 753,96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab 40 mg ⁹	6 ILO	2 859,20 €	2,00 €	228,57 €	2 628,63 €
Certolizumab pegol 200 mg ⁹	6 ILO	2 859,20 €	2,00 €	0,00 €	2 857,20 €
Etanercept 25 mg ⁹	24 ILO	2 859,20 €	2,00 €	228,57 €	2 628,63 €
Etanercept 50 mg ⁹	12 ILO	2 859,20 €	2,00 €	228,57 €	2 628,63 €
Golimumab 50 mg ⁹	3 IFE	2 605,96 €	2,00 €	0,00 €	2 603,96 €
Infliximab 120 mg	6 ILO	4 118,45 €	2,00 €	397,56 €	3 718,89 €
Ixekizumab 80 mg	3 PEN	3 989,32 €	2,00 €	160,38 €	3 826,94 €
Secukinumab 150 mg	6 PEN	4 654,03 €	2,00 €	187,50 €	4 464,53 €
Secukinumab 300 mg	3 PEN	4 654,03 €	2,00 €	187,50 €	4 464,53 €
Ustekinumab 45 mg	1 PEN	5 818,60 €	2,00 €	564,02 €	5 252,58 €
Abkürzungen: IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze; ILO = Injektionslösung; PEN = Injektionslösung in einem Fertigpen					

Stand Lauer-Tabax: 1. Dezember 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

⁹ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Bimekizumab Adalimumab Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab Infliximab Ustekinumab	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	58,00 €	58,00 €
	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,78 €	16,78 €
Adalimumab Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab Infliximab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ¹⁰	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32817) ¹¹	1	89,50 €	89,50 €

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

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

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

¹⁰ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv

¹¹ Abrechnung der GOP 32817 zur Diagnostik einer HBV-Reaktivierung oder vor, während, zum Abschluss oder nach Abbruch einer spezifischen antiviralen Therapie.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

- a) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Bimekizumab (Bimzelx); Bimzelx 160 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen; Stand: Juni 2023

- b) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Bimekizumab (Bimzelx); Bimzelx 160 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen; Stand: Juni 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Juli 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Mai 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 29. Juni 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Bimekizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 3. Juli 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Bimekizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. September 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Oktober 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Oktober 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 6. November 2023 statt.

Mit Schreiben vom 7. November 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 1. Dezember 2023 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Dezember 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Juli 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	23. Mai 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Oktober 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. November 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	14. November 2023 5. Dezember 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Dezember 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Bimekizumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis, Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat)

Vom 21. Dezember 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. Dezember 2023 (BAnz AT 08.02.2024 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Bimekizumab gemäß dem Beschluss vom 3. März 2022 folgende Angaben angefügt:**

Bimekizumab

Beschluss vom: 21. Dezember 2023

In Kraft getreten am: 21. Dezember 2023

BAnz AT 21.02.2024 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 5. Juni 2023):

Bimzelx wird allein oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis angewendet, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. Dezember 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein Interleukin-Inhibitor (Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Bimekizumab gegenüber Adalimumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

RCT BE OPTIMAL: Bimekizumab vs. Adalimumab (jeweils als Monotherapie oder mit csDMARD-Begleittherapie); 52 Wochen Behandlungsdauer.

Mortalität

Endpunkt	Bimekizumab		Adalimumab		Bimekizumab vs. Adalimumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Gesamtmortalität ^b	339	0 (0)	108	0 (0)	-

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-60) und dem Addendum (A23-105) sofern nicht anders indiziert.

Morbidität^c

Endpunkt	Bimekizumab		Adalimumab		Bimekizumab vs. Adalimumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
minimale Krankheitsaktivität (MDA) ^d	339	181 (53,4)	108	59 (54,6)	1,00 [0,82; 1,22]; 0,975
Remission (DAPSA ≤ 4) ^e	339	78 (23,0)	108	32 (29,6)	0,79 [0,56; 1,12]; 0,189
druckschmerzempfindliche Gelenke (TJC68 ≤ 1)	339	157 (46,3)	108	52 (48,1)	0,97 [0,78; 1,22]; 0,825
geschwollene Gelenke (SJC66 ≤ 1)	339	241 (71,1)	108	72 (66,7)	1,09 [0,95; 1,26]; 0,227
Enthesitis (SPARCC Enthesitis Index = 0)	keine geeigneten Daten				
Daktylitis (LDI = 0)	keine geeigneten Daten				
axiale Beteiligung (BASDAI; Verbesserung um ≥ 1,5 Punkte) ^f	243	175 (72,0)	83	60 (72,3)	1,00 [0,86; 1,17]; 0,984
Hautsymptomatik (PASI)	keine geeigneten Daten				
Beteiligung der Fingernägel (mNAPSI)	keine geeigneten Daten				

Endpunkt	Bimekizumab		Adalimumab		Bimekizumab vs. Adalimumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Arthritis-Schmerz (PtAAP VAS, Verbesserung um ≥ 15 Punkte) ^g	339	215 (63,4)	108	69 (63,9)	1,00 [0,85; 1,18]; 0,992
Krankheitsaktivität (PGA-PsA VAS, Verbesserung um ≥ 15 Punkte) ^g	339	228 (67,3)	108	72 (66,7)	1,02 [0,88; 1,19]; 0,811
Beeinträchtigung durch die Erkrankung (PsAID-12, Verbesserung um ≥ 3 Punkte) ^h	230	113 (49,1)	86	42 (48,8)	1,02 [0,79; 1,32]; 0,864
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Verbesserung um ≥ 15 Punkte) ⁱ	339	158 (46,6)	108	54 (50,0)	0,95 [0,76; 1,18]; 0,642
Fatigue (FACIT-Fatigue, Verbesserung um $\geq 7,8$ Punkte) ^j	246	110 (44,7)	91	35 (38,5)	1,17 [0,87; 1,57]; 0,302

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Bimekizumab		Adalimumab		Bimekizumab vs. Adalimumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
SF-36					
psychischer Summscore (MCS, Verbesserung um $\geq 9,6$ Punkte [15 %]) ^k	339	29 (8,6)	108	11 (10,2)	0,84 [0,43; 1,62]; 0,604
körperlicher Summscore (PCS, Verbesserung um $\geq 9,4$ Punkte [15 %]) ^l	339	105 (31,0)	108	42 (38,9)	0,82 [0,62; 1,08]; 0,152
PsAQoL (Verbesserung um ≥ 3 Punkte) ^m	339	128 (37,8)	108	46 (42,6)	0,89 [0,69; 1,15]; 0,384

Nebenwirkungen

Endpunkt	Bimekizumab		Adalimumab		Bimekizumab vs. Adalimumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
UEs ⁿ	339	284 (83,8)	108	83 (76,9)	
SUEs ⁿ	339	22 (6,5)	108	8 (7,4)	0,87 [0,40; 1,89]; 0,721
Abbruch wegen UEs ^o	339	12 (3,5)	108	6 (5,6)	0,61 [0,24; 1,59]; 0,311
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)	339	184 (54,3)	108	43 (39,8)	1,36 [1,06; 1,75]; 0,017
Pilzinfektionen (HLGT, UEs)	339	44 (13,0)	108	2 (1,9)	7,01 [1,73; 28,43]; 0,006

- a. Effektschätzung und p-Wert aus einer logistischen Regression, stratifiziert nach Region; für Morbiditätseindpunkte und Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zusätzlich adjustiert für den Wert zu Studienbeginn
- b. operationalisiert als UEs, die zum Tod führten
- c. Fehlende Werte wurden mittels Non-Responder Imputation ersetzt.
- d. Für die Einstufung als MDA-Responder müssen 5 der folgenden 7 Kriterien erfüllt sein: TJC68 \leq 1; SJC66 \leq 1; PASI \leq 1 (für Patientinnen und Patienten mit BSA \geq 3 zu Baseline) oder BSA \leq 3, PtAAP VAS \leq 15; PGA-PsA VAS \leq 20, HAQ-DI \leq 0,5 und LEI \leq 1
- e. Die Skala des DAPSA beginnt bei 0 und ist nach oben hin offen. Ein höherer Wert spiegelt eine höhere Krankheitsaktivität wider. Eine Remission liegt vor, wenn die Patientin bzw. der Patient einen DAPSA \leq 4 erreicht.
- f. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme des Scores um \geq 1,5 Punkte zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 10. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik. Auswertung bezieht sich auf Patientinnen und Patienten mit einem BASDAI \geq 4 zu Studienbeginn
- g. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme des Scores um \geq 15 Punkte zu Woche 52 im Vergleich zum Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.
- h. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme des Scores um \geq 3 Punkte zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 10. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik. Auswertung bezieht sich auf Patientinnen und Patienten mit einem PsAID-12 \geq 3 zu Studienbeginn
- i. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores um \geq 15 Punkte zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.
- j. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores um \geq 7,8 Punkte zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 52. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik. Auswertung bezieht sich auf Patientinnen und Patienten mit einem FACIT-F \leq 44,2 zu Studienbeginn
- k. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung: Zunahme des MCS-Scores um \geq 9,6 Punkte zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn (entspricht 15 % der Skalenspannweite; normierte Skala mit einem Minimum von ca. 6 und einem Maximum von ca. 70)
- l. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung: Zunahme des PCS-Scores um \geq 9,4 Punkte zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn (entspricht 15 % der Skalenspannweite; normierte Skala mit einem Minimum von ca. 7 und einem Maximum von ca. 70)
- m. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme des Scores um \geq 3 Punkte zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 20. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.
- n. ohne Berücksichtigung folgender PTs, die vom pU in Modul 4 C als erkrankungsbezogene Ereignisse definiert wurden: Psoriasis guttata, Psoriasis der Nägel, Psoriasis, Psoriasis pustulosa, Arthralgie, Muskuloskeletale Steifigkeit, Psoriasis athro-pathica sowie Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems
- o. operationalisiert als UEs, die zum Therapieabbruch führten

Abkürzungen: BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BSA: BSA: Body Surface Area; DAPSA: Disease Activity in Psoriatic Arthritis; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HLG: High Level Group Term; KI: Konfidenzintervall; LDI: Leeds Daktylitis Index; MCS: Mental Component Score; MDA: Minimale Krankheitsaktivität; mNAPSI: modifizierter Nagelpsoriasis-Schweregrad-Index; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRI: Non-Responder Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PGA-PsA: Patient's Global Assessment of Arthritis; PsAID-12: Psoriatic Arthritis Impact of Disease-12; PsAQoL: Psoriatic Arthritis Quality of Life; PtAAP: Patient's Assessment of Arthritis Pain; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form 36-Item Health Survey; SJC66: Swollen Joint Counts; SOC: System Organ Class; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TJC68: Tender Joint Counts; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

- b) mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

- a) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

ca. 20 900 Patientinnen und Patienten

- b) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

ca. 9 400 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Bimzelx (Wirkstoff: Bimekizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. September 2023):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

und

- b) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Bimekizumab	18 700,37 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	74,78 €
Gesamt:	18 775,15 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11 434,54 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	181,18 €
Gesamt:	11 615,72 €
Certolizumab Pegol	12 381,20 € - 12 428,82 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	181,18 €
Gesamt:	12 562,38 € - 12 610,00 €
Etanercept	11 412,64 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	181,18 €
Gesamt:	11 593,82 €
Golimumab	10 415,84 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	181,18 €
Gesamt:	10 597,02 €
Infliximab	16 177,17 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	181,18 €
Gesamt:	16 358,35 €
Ixekizumab	16 583,41 €
Secukinumab	8 929,06 € - 17 858,12 €
Ustekinumab	22 586,09 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	74,78 €
Gesamt:	22 660,87 €

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

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

a) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

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

b) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

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

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. Dezember 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 21. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 21.02.2024 B2

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. Juni 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Bimekizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Oktober 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 1. Dezember 2023 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bimekizumab (Neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis, Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat)



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bimekizumab (Neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis, Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Bimekizumab
- **Handelsname:** Bimzelx
- **Therapeutisches Gebiet:** Psoriasis-Arthritis (Hauterkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** UCB Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.10.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.10.2023
- **Beschlussfassung:** Ende Dezember 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-07-01-D-948)

Modul 1

(PDF 723,22 kB)

Modul 2

(PDF 1,03 MB)

Modul 3C

(PDF 2,03 MB)

Modul 4C

(PDF 50,69 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 4,83 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Bimekizumab (Bimzelx)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bimekizumab (Neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis, Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis angewendet, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Bimekizumab:

- ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein Interleukin-Inhibitor (Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat

b) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Bimekizumab:

- der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat

Stand der Information: Mai 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.10.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 684,62 kB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungsverfahren

(PDF 117,22 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.10.2023
 - Mündliche Anhörung: 06.11.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.10.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

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

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.10.2023** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Bimekizumab - 2023-07-01-D-948*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 06.11.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.10.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

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

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.09.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.07.2023 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Verfahren vom 01.07.2023 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. November 2023 um 15:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
UCB Pharma GmbH	23.10.2023
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	19.10.2023
Amgen GmbH	20.10.2023
LEO Pharma GmbH	20.10.2023
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	23.10.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.10.2023
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.	23.10.2023
Prof. Dr. Augustin, Dt. Dermatologische Gesellschaft (DDG), Regionale Psoriasisnetze in Deutschland (PsoNet e.V.), Nationale Versorgungskonferenz Psoriasis, Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), UKE Dr. von Kiedrowski, DDG, Dermatologische Spezial- und Schwerpunkt-Praxis Selters und Berufsverband der Dt. Dermatologen (BVDD e.V.) Prof. Dr. Thaçi, Einzelsachverständiger des Institutes und Exzellenzzentrums für Entzündungsmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck	24.10.2023

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
UCB Pharma GmbH						
Fr. Dr. Dehmlow	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Marchowez	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Dombrowsky	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Hr. Bunsen	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Ledig	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Altmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Amgen GmbH						
Fr. Dr. Mentz	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Schrom	ja	nein	nein	nein	nein	ja
LEO Pharma GmbH						
Fr. Koch	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Hr. Dr. Kudernatsch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.						
Fr. Dr. Köhm	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Fiehn	ja	ja	ja	ja	nein	nein
DDG, PsoNet e.V., IVDP						
Hr. Prof. Dr. Augustin	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Dr. von Kiedrowski	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Hr. Prof. Dr. Taçi	nein	ja	ja	ja	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der UCB Pharma GmbH

Datum	23.10.2023
Stellungnahme zu	Bimekizumab/BIMZELX®
Stellungnahme von	UCB Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorwort zur Stellungnahme: Am 2. Oktober 2023 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Dossierbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Nutzenbewertung von Bimekizumab (BIMZELX®) gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.</p> <p>Die UCB Pharma GmbH als betroffenes Unternehmen gemäß 5. Kapitel § 19 Verfahrensordnung (VerfO) vertreibt in Deutschland das vom IQWiG bewertete Arzneimittel BIMZELX® (Wirkstoff Bimekizumab) auf Grundlage einer für die UCB Pharma SA erteilten Zulassung.</p> <p><u>Wirkmechanismus:</u> Bimekizumab unterscheidet sich durch einen einzigartigen Wirkmechanismus von den bisher zugelassenen IL-17-Inhibitoren zur Behandlung der PsA: Bimekizumab neutralisiert als erster Antikörper selektiv nicht nur die biologische Funktion von IL-17A-Homodimeren und IL-17A/IL-17F-Heterodimeren, sondern zusätzlich auch die biologische Funktion von IL-17F-Homodimeren.</p> <p><u>Anwendungsgebiet:</u> Bimekizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete (AWG) zugelassen. Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich ausschließlich auf folgendes AWG:</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bimekizumab wird allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA) angewendet, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, DMARD) unzureichend angesprochen haben (1).</p> <p>Der G-BA hat das AWG in zwei Teilanwendungsgebiete aufgeteilt:</p> <p><i>Teilanwendungsgebiet A:</i></p> <p>Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p><i>Teilanwendungsgebiet B:</i></p> <p>Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen DMARD (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p><u>Studien des klinischen Entwicklungsprogramms:</u></p> <p>Für Teilanwendungsgebiet A erfolgte die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens der Therapie mit Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Adalimumab auf Grundlage der Studie BE OPTIMAL. Für das Teilanwendungsgebiet B konnte keine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT durchgeführt werden, da die Studie BE COMPLETE aufgrund ihrer Vergleichstherapie (Placebo) nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wird. Darüber hinaus standen mit der Studie BE ACTIVE 3-Jahresdaten zur Langzeitwirksamkeit und -verträglichkeit von Bimekizumab zur Verfügung.</p> <p><u>Ergebnisse:</u></p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In den Studien des klinischen Entwicklungsprogramms konnte unter Bimekizumab:</p> <ul style="list-style-type: none">• ein sehr schnelles Therapieansprechen,• eine vollständige Symptombefreiheit der Haut bei einem sehr großen Anteil der behandelten Patientinnen und Patienten,• eine deutliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität,• ein langanhaltender Therapieeffekt und• eine gute Verträglichkeit <p>für Patientinnen und Patienten mit aktiver PsA gezeigt werden (2-7).</p> <p><u>Zusatznutzen</u></p> <p>Der medizinische Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber der zVT Adalimumab konnte in der Studie BE OPTIMAL für Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, über verschiedene patientenrelevante Endpunkte hinweg gezeigt werden. Vor dem Hintergrund der überlegenen Wirksamkeit und Verträglichkeit leitet die UCB Pharma GmbH für Bimekizumab einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ab.</p> <p>Das IQWiG kommt in der Gesamtschau zu einem mit der Position der UCB Pharma GmbH nicht übereinstimmenden Ergebnis.</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<p><u>Zusammenfassung der IQWiG Bewertung:</u></p> <p>Im Ergebnis bewertet das IQWiG das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Bimekizumab wie folgt:</p> <p>Tabelle 1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens gemäß IQWiG-Nutzenbewertung</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Fragestellung</th> <th>Indikation</th> <th>zVT</th> <th>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben</td> <td>ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein Interleukin-Inhibitor (Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat</td> <td>Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben</td> <td>der Wechsel auf ein anderes bDMARD (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat</td> <td>Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Übersicht zur Stellungnahme:</u></p>				Fragestellung	Indikation	zVT	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	1	Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein Interleukin-Inhibitor (Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat	Zusatznutzen nicht belegt	2	Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben	der Wechsel auf ein anderes bDMARD (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat	Zusatznutzen nicht belegt	
Fragestellung	Indikation	zVT	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens													
1	Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein Interleukin-Inhibitor (Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat	Zusatznutzen nicht belegt													
2	Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben	der Wechsel auf ein anderes bDMARD (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat	Zusatznutzen nicht belegt													

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die UCB Pharma GmbH greift in der vorliegenden Stellungnahme die vom IQWiG vorgebrachten Unsicherheiten auf und belegt durch ausführliche Erklärungen und zusätzliche Daten, dass deutlich über 80 % der Patientinnen und Patienten der Teilpopulation alle Kriterien des vom G-BA vorgegebenen Teilanwendungsgebiets A vollumfänglich erfüllen und dieses somit adäquat abgebildet wird. Aus Sicht der UCB Pharma GmbH wurde in der IQWiG Nutzenbewertung ein Vorgehen gewählt, das die eingereichten Daten erst gar nicht würdigt und den tatsächlichen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels nicht anerkennt. Insbesondere werden die folgenden Aspekte in der IQWiG Nutzenbewertung nicht adäquat adressiert:</p> <ul style="list-style-type: none">• Eignung der Teilpopulation der Studie BE OPTIMAL für Fragestellung 1<ul style="list-style-type: none">○ Eignung der Teilpopulation hinsichtlich des Kriteriums „unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit auf csDMARDs“○ Zulassungskonformer Einsatz von csDMARDs als Begleitmedikation○ Bimekizumab-Dosierung bei begleitender mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis• Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zVT• Endpunkte mit eingeschränkter Studienpopulation• Darstellung von SUEs• Angaben zum Therapieabbruch bzw. Übergang in die offene Extensionsstudie	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Kosten der Therapie	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.15, Zeile 16ff	<p>Eignung der Teilpopulation der Studie BE OPTIMAL für Fragestellung 1</p> <p>Anmerkung: Nutzenbewertung IQWiG:</p> <p><i>„Für die Nutzenbewertung zieht der pU eine aus seiner Sicht relevante Teilpopulation dieser Studie heran. Für diese Teilpopulation ist allerdings unklar, ob mindestens 80 % der Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung entsprechen. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zu dieser Studie sind damit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Das vom G-BA vorgegebene Teilanwendungsgebiet A wird adäquat durch die im Dossier vorgelegte Teilpopulation abgebildet, da deutlich über 80 % der Patientinnen und Patienten alle Kriterien vollumfänglich erfüllen. Die Teilpopulation ist somit für die Bewertung eines Zusatznutzens von Bimekizumab gegenüber der zVT Adalimumab geeignet und ist heranzuziehen.</p> <p>Stellungnahme UCB: Für die Nutzenbewertung wurde aus der Studienpopulation der Studie BE OPTIMAL eine Teilpopulation gebildet, aus der</p>	<p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse für die Teilpopulation mit mindestens einer vorangegangenen csDMARD-Therapie vor, für die er angibt, dass sie unzureichend auf eine csDMARD-Therapie angesprochen oder diese nicht vertragen hat. Die Teilpopulation umfasst 339 Patientinnen und Patienten im Bimekizumabarm und 108 Patientinnen und Patienten im Adalimumabarm. Durch die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Angaben konnte der pharmazeutische Unternehmer plausibilisieren, dass insgesamt mindestens 80 % der vorgelegten Teilpopulation sowohl unzureichend auf eine vorangegangene csDMARD-Therapie angesprochen oder diese nicht vertragen haben als auch zulassungskonform in Monotherapie oder in Kombination mit csDMARDs behandelt wurden. Die Teilpopulation wird deshalb für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patientinnen und Patienten exkludiert wurden, die zuvor keine konventionell synthetische DMARD (csDMARD)-Therapie erhalten bzw. nicht unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Dieser Zuschnitt wurde vorgenommen, um das vom G-BA vorgegebene Teilanwendungsgebiet, das lediglich Patientinnen und Patienten umfasst, die bDMARD-naiv sind bzw. auf eine Vorbehandlung mit mindestens 1 csDMARD unzureichend angesprochen oder dieses nicht vertragen hatten, vollumfänglich abzubilden.</p> <p>Das IQWiG adressiert Unsicherheiten in Bezug auf diese Teilpopulation, insbesondere hinsichtlich der folgenden Aspekte:</p> <ul style="list-style-type: none">• Eignung der Teilpopulation hinsichtlich des Kriteriums „unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit auf csDMARDs“• Zulassungskonformer Einsatz von csDMARDs als Begleitmedikation• Bimekizumab-Dosierung bei begleitender mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis <p>Im Folgenden werden die vom IQWiG vorgebrachten Unsicherheiten anhand ausführlicher Erklärungen umfassend erläutert und durch zusätzliche Daten eindeutig belegt, dass</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	deutlich über 80 % der Patientinnen und Patienten der Teilpopulation alle Kriterien des vom G-BA vorgegebenen Teilanwendungsgebiets A vollumfänglich erfüllen und dieses somit adäquat abgebildet wird.	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. I.17, Zeile 28ff und S. I.21, Zeile 15ff und S. I.21, Zeile 2ff</p>	<p>Eignung der Teilpopulation hinsichtlich des Kriteriums „unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit auf csDMARDs“ Anmerkung: Nutzenbewertung IQWiG: <i>„Der pU macht keine konkreten Angaben, wie er ein unzureichendes Ansprechen definiert.“</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>„Zum zugelassenen Anwendungsgebiet in Russland liegen keine Informationen vor.“ (S. I.21)</i> 2. <i>„Um zu überprüfen, ob über das Einschlusskriterium Eignung für eine Therapie mit Adalimumab gemäß lokaler Zulassung sichergestellt ist, dass mindestens 80 % der Patientinnen und Patienten in der vom pU vorgelegten Teilpopulation unzureichend auf eine vorangegangene csDMARD-Therapie angesprochen oder diese nicht vertragen haben, wurden die lokalen Zulassungen in den Ländern, in denen die Studie BE OPTIMAL durchgeführt wurde, betrachtet. Gemäß europäischer Zulassung ist Adalimumab bei Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorherige Basistherapie indiziert, sodass das Anwendungsgebiet dem von Bimekizumab entspricht. Allerdings umfasst die lokale Zulassung</i> 	<p>Durch die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Angaben konnte der pharmazeutische Unternehmer plausibilisieren, dass insgesamt mindestens 80 % der vorgelegten Teilpopulation sowohl unzureichend auf eine vorangegangene csDMARD-Therapie angesprochen oder diese nicht vertragen haben als auch zulassungskonform in Monotherapie oder in Kombination mit csDMARDs behandelt wurden. Die Teilpopulation wird deshalb für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>nicht in allen Ländern, in denen die Studie BE OPTIMAL durchgeführt wurde, zwangsläufig Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorherige csDMARD-Therapie. Während das Anwendungsgebiet von Adalimumab in Japan, Kanada und Australien mit dem in Europa vergleichbar ist, stellt eine Vorbehandlung mit einem csDMARD in den Vereinigten Staaten von Amerika keine Voraussetzung für eine Behandlung mit Adalimumab dar. [...] Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in den einzelnen Ländern in die Studie BE OPTIMAL eingeschlossen wurden, liegen lediglich für die Gesamtpopulation vor. [...] Es ist jedoch unklar, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten in der vorgelegten Teilpopulation ist.“ (S. I.21)</i></p> <p><i>3. „Zur Einschätzung, ob die Patientinnen und Patienten mit nur 1 csDMARD-Vortherapie, die zu Baseline fortgeführt wurde, unzureichend angesprochen haben, ist die Dauer der Vorbehandlung mit einem csDMARD von Bedeutung, da Leitlinien ab einer Behandlungsdauer von 12 Wochen bis 6 Monaten bei unzureichendem Ansprechen bzw. nicht erreichtem Therapieziel eine Therapieeskalation empfehlen.“ (S. I.19)</i></p> <p><i>„In der Studie BE OPTIMAL waren ca. 80 % der vorgelegten</i></p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Teilpopulation in beiden Studienarmen vor Einschluss in die Studie nur mit 1 csDMARD vorbehandelt. Da der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer begleitenden csDMARD-Therapie zu Baseline jeweils bei ca. 90 % lag, ist davon auszugehen, dass die meisten ihre einzige bisherige Therapie zu diesem Zeitpunkt fortführten. Der pU macht keine Angaben zur Dauer der Vorbehandlung, jedoch lässt sich aufgrund der Einschlusskriterien für einen Teil dieser Patientinnen und Patienten eine Mindestdauer der Behandlung ableiten. Die parallele Gabe von Methotrexat oder Leflunomid war nur erlaubt, wenn diese mindestens 12 Wochen vor Baseline begonnen worden und seit mindestens 8 Wochen vor Randomisierung in stabiler Dosierung erfolgt war. Eine Behandlung mit Sulfasalazin durfte fortgesetzt werden, sofern diese mindestens 8 Wochen vor Baseline gestartet wurde und die Dosierung mindestens 4 Wochen vor Randomisierung stabil war. Insgesamt 74,7 % der Patientinnen und Patienten erhielten Methotrexat zu Baseline und hatten somit gemäß Einschlusskriterien eine mindestens 12-wöchige Vorbehandlung mit einem csDMARD. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie viele</i></p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Patientinnen und Patienten zu Baseline mit Leflunomid oder Sulfasalazin behandelt wurden.“ (S. I.19 f)</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: In der Studie BE OPTIMAL wurde ein unzureichendes Ansprechen über das Einschlusskriterium „Eignung für eine Therapie mit Adalimumab gemäß lokaler Zulassung“ für Patientinnen und Patienten in Europa, Japan, Kanada und Australien bereits sichergestellt. Dies gilt für 261 / 339 (77,0 %) der Patientinnen und Patienten im Bimekizumab-Arm bzw. 84 / 108 (77,8 %) im Adalimumab-Arm (Tabelle 2) (8).</p> <p>In Russland und den USA stellt die Vorbehandlung mit csDMARD keine Voraussetzung für die Behandlung mit Adalimumab dar. Die Daten zu Patientinnen und Patienten aus Russland und den Vereinigten Staaten, die ausschließlich eine Therapie mit Methotrexat(-Natrium) oder Leflunomid zu Baseline erhielten, zeigen, dass weitere 58 / 339 (17,1 %) Patientinnen und Patienten im Bimekizumab-Arm bzw. 20 / 108 (18,5 %) im Adalimumab-Arm ein unzureichendes Ansprechen auf eine vorherige csDMARD-Therapie hatten (Tabelle 3 und Tabelle 4) (8). Gemäß Einschlusskriterien der Studie BE OPTIMAL hatten diese Patientinnen und Patienten somit eine Vorbehandlung mit einem csDMARD von mindestens 12 Wochen. Sowohl aus der empfohlenen Behandlungsdauer gemäß den aktuellen Leitlinien als auch aus der weiterhin hohen Krankheitsaktivität der Patientinnen</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und Patienten zu Baseline geht ein klarer Bedarf einher, die bestehende csDMARD-Therapie anzupassen. Daher hatten alle Patientinnen und Patienten aus Russland und den Vereinigten Staaten mit einer Therapie mit MTX bzw. Leflunomid zu Baseline ein unzureichendes Ansprechen auf die entsprechende csDMARD-Vorthherapie (4, 9, 10). Demzufolge liegt der Anteil der Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation, die unzureichend auf eine vorangegangene csDMARD-Therapie angesprochen haben, bei insgesamt 94,1 % (319 / 339) Patientinnen und Patienten im Bimekizumab-Arm bzw. 96,3 % (104 / 108) im Adalimumab-Arm und überschreitet damit deutlich die vom IQWiG erwähnte Schwelle von mindestens 80 %, sodass kein Einfluss auf die Aussagefähigkeit der Ergebnisse besteht. Die Teilpopulation ist somit für die Bewertung eines Zusatznutzens von Bimekizumab gegenüber der zVT Adalimumab geeignet und ist heranzuziehen.</p> <p>Stellungnahme UCB: <u>Einschlusskriterium „Eignung für eine Therapie mit Adalimumab“</u></p> <p>Zu 1.: Das in Russland maßgebliche Anwendungsgebiet von Adalimumab lautet „Aktive psoriatische Arthritis (in Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat oder anderen entzündungshemmenden Basis-therapeutika)“ (11).</p> <p>Zu 2.: In Tabelle 2 ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in den einzelnen Ländern in die Studie BE OPTIMAL eingeschlossen</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurden, für die im Dossier dargestellte Teilpopulation gelistet. Demnach sind 261 / 339 (77,0 %) der Patientinnen und Patienten im Bimekizumab-Arm bzw. 84 / 108 (77,8 %) im Adalimumab-Arm aus Ländern (Europa, Kanada, Japan und Australien), für die gemäß lokaler Zulassung von Adalimumab sichergestellt ist, dass sie bei Studieneinschluss ein unzureichendes Ansprechen auf eine vorherige Basistherapie (csDMARD-Therapie) hatten (8). Dies ergibt sich aus dem Einschlusskriterium der Studie BE OPTIMAL gemäß Studienprotokoll ("<i>Subject must be considered, in the opinion of the Investigator, to be a suitable candidate for treatment with adalimumab per regional labeling and has no contraindications to receive adalimumab as per the local label</i>") (12), das alle Patientinnen und Patienten zum Einschluss in die Studie erfüllen mussten, unabhängig von der späteren Randomisierung auf die Studienmedikation. Somit eignet sich dieses Einschlusskriterium, um ein unzureichendes Ansprechen auf eine vorherige Basistherapie (csDMARDs) für alle Patientinnen und Patienten aus Europa, Kanada, Japan und Australien sowohl im Bimekizumab- als auch im Adalimumab-Arm festzustellen.</p> <p>Tabelle 2: Auflistung der Herkunftsländer für eingeschlossene Patientinnen und Patienten in Teilpopulation A</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																	
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 35%; text-align: center;">Bimekizumab N = 339 n (%)</th> <th style="width: 35%; text-align: center;">Adalimumab N = 108 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Land</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Australien</td> <td style="text-align: center;">18 (5,3)</td> <td style="text-align: center;">8 (7,4)</td> </tr> <tr> <td>Belgien</td> <td style="text-align: center;">2 (0,6)</td> <td style="text-align: center;">3 (2,8)</td> </tr> <tr> <td>Kanada</td> <td style="text-align: center;">5 (1,5)</td> <td style="text-align: center;">1 (0,9)</td> </tr> <tr> <td>Tschechische Republik</td> <td style="text-align: center;">42 (12,4)</td> <td style="text-align: center;">12 (11,1)</td> </tr> <tr> <td>Frankreich</td> <td style="text-align: center;">1 (0,3)</td> <td style="text-align: center;">1 (0,9)</td> </tr> <tr> <td>Deutschland</td> <td style="text-align: center;">26 (7,7)</td> <td style="text-align: center;">9 (8,3)</td> </tr> <tr> <td>Ungarn</td> <td style="text-align: center;">8 (2,4)</td> <td style="text-align: center;">3 (2,8)</td> </tr> <tr> <td>Italien</td> <td style="text-align: center;">4 (1,2)</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td>Japan</td> <td style="text-align: center;">11 (3,2)</td> <td style="text-align: center;">2 (1,9)</td> </tr> <tr> <td>Polen</td> <td style="text-align: center;">125 (36,9)</td> <td style="text-align: center;">43 (39,8)</td> </tr> <tr> <td>Russland</td> <td style="text-align: center;">49 (14,5)</td> <td style="text-align: center;">18 (16,7)</td> </tr> <tr> <td>Spanien</td> <td style="text-align: center;">17 (5,0)</td> <td style="text-align: center;">2 (1,9)</td> </tr> <tr> <td>Vereinigtes Königreich</td> <td style="text-align: center;">2 (0,6)</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td>Vereinigte Staaten von Amerika</td> <td style="text-align: center;">29 (8,6)</td> <td style="text-align: center;">6 (5,6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unabhängig davon, in welchem Land die Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, ist bereits über das Einschlusskriterium „Eignung für eine Therapie mit Adalimumab gemäß lokaler Zulassung“ sowie über den Zuschnitt der Studienpopulation für die Nutzenbewertung sichergestellt, dass alle Patientinnen und Patienten in der dargestellten Teilpopulation unzureichend auf eine vorangegangene csDMARD-Therapie</p>		Bimekizumab N = 339 n (%)	Adalimumab N = 108 n (%)	Land			Australien	18 (5,3)	8 (7,4)	Belgien	2 (0,6)	3 (2,8)	Kanada	5 (1,5)	1 (0,9)	Tschechische Republik	42 (12,4)	12 (11,1)	Frankreich	1 (0,3)	1 (0,9)	Deutschland	26 (7,7)	9 (8,3)	Ungarn	8 (2,4)	3 (2,8)	Italien	4 (1,2)	0	Japan	11 (3,2)	2 (1,9)	Polen	125 (36,9)	43 (39,8)	Russland	49 (14,5)	18 (16,7)	Spanien	17 (5,0)	2 (1,9)	Vereinigtes Königreich	2 (0,6)	0	Vereinigte Staaten von Amerika	29 (8,6)	6 (5,6)		
	Bimekizumab N = 339 n (%)	Adalimumab N = 108 n (%)																																																	
Land																																																			
Australien	18 (5,3)	8 (7,4)																																																	
Belgien	2 (0,6)	3 (2,8)																																																	
Kanada	5 (1,5)	1 (0,9)																																																	
Tschechische Republik	42 (12,4)	12 (11,1)																																																	
Frankreich	1 (0,3)	1 (0,9)																																																	
Deutschland	26 (7,7)	9 (8,3)																																																	
Ungarn	8 (2,4)	3 (2,8)																																																	
Italien	4 (1,2)	0																																																	
Japan	11 (3,2)	2 (1,9)																																																	
Polen	125 (36,9)	43 (39,8)																																																	
Russland	49 (14,5)	18 (16,7)																																																	
Spanien	17 (5,0)	2 (1,9)																																																	
Vereinigtes Königreich	2 (0,6)	0																																																	
Vereinigte Staaten von Amerika	29 (8,6)	6 (5,6)																																																	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Dies wird nachfolgend erläutert.</p> <p>Die Studienpopulation der Studie BE OPTIMAL wurde für die Nutzenbewertung post hoc auf die für das Teilanwendungsgebiet A relevante Teilpopulation zugeschnitten. Das Teilanwendungsgebiet A umfasst gemäß Definition des G-BA erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Dies traf auf 339 von 431 der Patientinnen und Patienten des Bimekizumab-Arms bzw. 108 von 140 der Patientinnen und Patienten des Adalimumab-Arms zu. Beim Zuschnitt der Studienpopulation für die Nutzenbewertung wurden alle Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die keine vorangegangene DMARD-Therapie erhalten haben bzw. nicht unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Somit wurden alle Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die Adalimumab in der Studie BE OPTIMAL als erstes DMARD („First-Line“) erhalten haben. Insgesamt wurden dadurch 92 Patientinnen und Patienten des Bimekizumab-Arms und 32 Patientinnen und Patienten des Adalimumab-Arms ausgeschlossen. Zur Beurteilung der Eignung der vorgelegten Teilpopulation ist es demzufolge irrelevant, dass eine Vorbehandlung mit einem csDMARD in manchen Ländern keine Voraussetzung für eine Behandlung mit Adalimumab darstellt, da</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>diese „First-Line“ Patientinnen und Patienten durch den Zuschnitt der BE OPTIMAL Studienpopulation ohnehin ausgeschlossen wurden. Über das Einschlusskriterium „Eignung für eine Therapie mit Adalimumab gemäß lokaler Zulassung“ sowie über den Zuschnitt der Studienpopulation für die Nutzenbewertung ist somit bereits sichergestellt, dass alle Patientinnen und Patienten in der vorgelegten Teilpopulation unzureichend auf eine vorangegangene csDMARD-Therapie angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Um darüber hinaus die Patientinnen und Patienten, die in Studienzentren in Russland oder den Vereinigten Staaten eingeschlossen wurden, transparent zu charakterisieren und das Kriterium des unzureichenden Ansprechens auf eine vorherige csDMARD-Therapie für diese Gruppe explizit aufzuzeigen, sind im Folgenden weitere Daten dargestellt.</p> <p>In der Studie BE OPTIMAL war die parallele Gabe von MTX bzw. Leflunomid nur erlaubt, wenn diese mindestens 12 Wochen vor Baseline begonnen worden war. Dadurch ist sichergestellt, dass die Mindestdauer einer Therapie, bevor ein unzureichendes Ansprechen festgestellt werden kann, gemäß den relevanten Leitlinien (9, 10) für alle Patientinnen und Patienten mit MTX oder Leflunomid zu Baseline erfüllt ist. Für all diese Patientinnen und Patienten liegt ein unzureichendes Ansprechen auf ihre Therapie</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mit MTX bzw. Leflunomid vor, da sie auch nach mindestens 12 Wochen Therapie mit dem jeweiligen csDMARD weiterhin eine hohe Krankheitsaktivität hatten. Eines der Einschlusskriterien der Studie BE OPTIMAL war das Vorhandensein einer aktiven PsA, definiert als mindestens 3 geschwollene Gelenke (SJC) und 3 druckschmerzhafte Gelenke (TJC) (12). Im Durchschnitt hatten die Patientinnen und Patienten jedoch ca. 9 SJC und ca. 16 TJC zu Baseline, was für eine hohe Krankheitsaktivität spricht (vgl. Modul 4C, S. 144, Tabelle 4-45). Auch die weiteren Baseline-Charakteristika spiegeln die hohe Krankheitsaktivität der Patientinnen und Patienten deutlich wider.</p> <p>Insgesamt geht aus der Behandlungsdauer sowie der zu Baseline weiterhin hohen Krankheitsaktivität ein klarer Bedarf einher, die bestehende Therapie anzupassen, sodass alle Patientinnen und Patienten mit einer Therapie mit MTX bzw. Leflunomid zu Baseline ein unzureichendes Ansprechen auf diese Vortherapie hatten. Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung zu einer übereinstimmenden Einschätzung.</p> <p>Da für die Patientinnen und Patienten aus Europa, Kanada, Japan und Australien gemäß lokaler Zulassung bereits sichergestellt ist, dass sie bei Studieneinschluss ein unzureichendes Ansprechen auf eine vorherige Basistherapie (csDMARD-Therapie) hatten, werden im Folgenden die Patientinnen und Patienten aus Russland und den</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<p>Vereinigten Staaten mit nur 1 csDMARD-Vorthherapie, die zu Baseline noch verabreicht wurde, näher betrachtet.</p> <p>Nachfolgend sind die Patientinnen und Patienten aufgeführt, die in <u>Russland</u> in die Studie BE OPTIMAL eingeschlossen wurden und zu Baseline eine Therapie mit nur einem csDMARD (Methotrexat, Methotrexat-Natrium, Sulfasalazin, Leflunomid) hatten. Alle Daten beziehen sich auf die Teilpopulation, die für die Nutzenbewertung zugeschnitten und im Dossier dargestellt wurde (Teilpopulation A).</p> <p>Tabelle 3: Art und Anzahl der csDMARD-Therapie(n) zu Baseline für Patientinnen und Patienten aus Russland in Teilpopulation A</p> <table border="1" data-bbox="293 908 1164 1275"> <thead> <tr> <th></th> <th>Bimekizumab N = 49 n (%)</th> <th>Adalimumab N = 18 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Begleittherapien mit csDMARDs zu Baseline</td> </tr> <tr> <td>Nur Methotrexat</td> <td>34 (69,4)</td> <td>15 (83,3)</td> </tr> <tr> <td>Nur Methotrexat-Natrium</td> <td>3 (6,1)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Nur Sulfasalazin</td> <td>5 (10,2)</td> <td>1 (5,6)</td> </tr> <tr> <td>Nur Leflunomid</td> <td>2 (4,1)</td> <td>1 (5,6)</td> </tr> <tr> <td>Methotrexat + Methotrexat-Natrium + Leflunomid</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Methotrexat + Methotrexat-Natrium + Sulfasalazin + Leflunomid</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Im Bimekizumab-Arm hatten 37 Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Methotrexat bzw. Methotrexat-Natrium und</p>		Bimekizumab N = 49 n (%)	Adalimumab N = 18 n (%)	Begleittherapien mit csDMARDs zu Baseline			Nur Methotrexat	34 (69,4)	15 (83,3)	Nur Methotrexat-Natrium	3 (6,1)	0	Nur Sulfasalazin	5 (10,2)	1 (5,6)	Nur Leflunomid	2 (4,1)	1 (5,6)	Methotrexat + Methotrexat-Natrium + Leflunomid	0	0	Methotrexat + Methotrexat-Natrium + Sulfasalazin + Leflunomid	0	0	
	Bimekizumab N = 49 n (%)	Adalimumab N = 18 n (%)																								
Begleittherapien mit csDMARDs zu Baseline																										
Nur Methotrexat	34 (69,4)	15 (83,3)																								
Nur Methotrexat-Natrium	3 (6,1)	0																								
Nur Sulfasalazin	5 (10,2)	1 (5,6)																								
Nur Leflunomid	2 (4,1)	1 (5,6)																								
Methotrexat + Methotrexat-Natrium + Leflunomid	0	0																								
Methotrexat + Methotrexat-Natrium + Sulfasalazin + Leflunomid	0	0																								

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2 Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Leflunomid. Insgesamt hatten im Bimekizumab-Arm somit 39 Patientinnen und Patienten aus Russland eine Therapie mit ausschließlich MTX oder Leflunomid. Im Adalimumab-Arm hatten 15 Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Methotrexat bzw. Methotrexat-Natrium und 1 Patientin bzw. Patient eine Therapie mit Leflunomid. Insgesamt hatten im Adalimumab-Arm somit 16 Patientinnen und Patienten aus Russland eine Therapie mit ausschließlich MTX oder Leflunomid (Tabelle 3) (8).</p> <p>Nachfolgend sind die Patientinnen und Patienten aufgeführt, die in den <u>Vereinigten Staaten</u> in die Studie BE OPTIMAL eingeschlossen wurden und zu Baseline eine Therapie mit nur einem csDMARD (Methotrexat, Methotrexat-Natrium, Sulfasalazin, Leflunomid) hatten. Alle Daten beziehen sich auf die Teilpopulation, die für die Nutzenbewertung zugeschnitten und im Dossier dargestellt wurde (Teilpopulation A).</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<p>Tabelle 4: Art und Anzahl der csDMARD-Therapie(n) zu Baseline für Patientinnen und Patienten aus den Vereinigten Staaten in Teilpopulation A</p> <table border="1" data-bbox="293 676 1167 1043"> <thead> <tr> <th></th> <th>Bimekizumab N = 29 n (%)</th> <th>Adalimumab N = 6 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Begleittherapien mit csDMARDs zu Baseline</td> </tr> <tr> <td>Nur Methotrexat</td> <td>19 (65,5)</td> <td>4 (66,7)</td> </tr> <tr> <td>Nur Methotrexat-Natrium</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Nur Sulfasalazin</td> <td>1 (3,4)</td> <td>1 (16,7)</td> </tr> <tr> <td>Nur Leflunomid</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Methotrexat + Methotrexat-Natrium + Leflunomid</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Methotrexat + Methotrexat-Natrium + Sulfasalazin + Leflunomid</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Im Bimekizumab-Arm hatten 19 Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Methotrexat bzw. Methotrexat-Natrium und 0 Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Leflunomid. Insgesamt hatten im Bimekizumab-Arm somit 19 Patientinnen und Patienten aus den Vereinigten Staaten eine Therapie mit ausschließlich MTX oder Leflunomid. Im Adalimumab-Arm hatten 4 Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Methotrexat bzw. Methotrexat-Natrium und 0 Patientinnen und Patienten eine Therapie mit Leflunomid. Insgesamt hatten im Adalimumab-Arm</p>		Bimekizumab N = 29 n (%)	Adalimumab N = 6 n (%)	Begleittherapien mit csDMARDs zu Baseline			Nur Methotrexat	19 (65,5)	4 (66,7)	Nur Methotrexat-Natrium	0	0	Nur Sulfasalazin	1 (3,4)	1 (16,7)	Nur Leflunomid	0	0	Methotrexat + Methotrexat-Natrium + Leflunomid	0	0	Methotrexat + Methotrexat-Natrium + Sulfasalazin + Leflunomid	0	0	
	Bimekizumab N = 29 n (%)	Adalimumab N = 6 n (%)																								
Begleittherapien mit csDMARDs zu Baseline																										
Nur Methotrexat	19 (65,5)	4 (66,7)																								
Nur Methotrexat-Natrium	0	0																								
Nur Sulfasalazin	1 (3,4)	1 (16,7)																								
Nur Leflunomid	0	0																								
Methotrexat + Methotrexat-Natrium + Leflunomid	0	0																								
Methotrexat + Methotrexat-Natrium + Sulfasalazin + Leflunomid	0	0																								

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>somit 4 Patientinnen und Patienten aus den Vereinigten Staaten eine Therapie mit ausschließlich MTX oder Leflunomid (Tabelle 4) (8).</p> <p>Zusammenfassend hatten 58 Patientinnen und Patienten (39 aus Russland + 19 aus den Vereinigten Staaten) im Bimekizumab-Arm und 20 Patientinnen und Patienten (16 aus Russland + 4 aus den Vereinigten Staaten) im Adalimumab-Arm eine Therapie mit ausschließlich MTX oder Leflunomid und somit gemäß der Einschlusskriterien eine csDMARD-Vortherapie von mindestens 12 Wochen (Tabelle 3 und Tabelle 4) (8).</p> <p>Zusätzlich zu den Patientinnen und Patienten aus Europa, Kanada, Japan und Australien, für die gemäß lokaler Zulassung bereits sichergestellt ist, dass sie bei Studieneinschluss ein unzureichendes Ansprechen auf eine vorherige Basistherapie (csDMARD-Therapie) hatten (261 / 339 bzw. 77,0 % im Bimekizumab-Arm und 84 / 108 bzw. 77,8 % im Adalimumab-Arm), hatten damit weitere 58 / 339 (17,1 %) Patientinnen und Patienten im Bimekizumab-Arm bzw. 20 / 108 (18,5 %) Patientinnen und Patienten im Adalimumab-Arm ein unzureichendes Ansprechen auf eine vorherige csDMARD-Therapie (Tabelle 2 bis Tabelle 4) (8).</p> <p>Demzufolge liegt der Anteil der Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation, die unzureichend auf eine vorangegangene</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>csDMARD-Therapie angesprochen haben, insgesamt bei mindestens 94,1 % (319 / 339) der Patientinnen und Patienten im Bimekizumab-Arm bzw. 96,3 % (104 / 108) im Adalimumab-Arm. Die Teilpopulation ist somit für die Bewertung eines Zusatznutzens von Bimekizumab gegenüber der zVT Adalimumab geeignet und ist heranzuziehen.</p> <p>Zu 3.: Ergänzend ist nachfolgend die Behandlungsdauer der csDMARD-Vortherapie, die vor Baseline beendet wurde, für die Patientinnen und Patienten aus Russland und den Vereinigten Staaten dargestellt.</p> <p>Tabelle 5: Behandlungsdauer der csDMARD-Vortherapien für Patientinnen und Patienten aus Russland in Teilpopulation A</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																			
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Beobachtungsdauer in Wochen</th> <th>Bimekizumab N = 49 n (%)</th> <th>Adalimumab N = 18 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Methotrexat</td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>41</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>140,0 (114,17)</td> <td>101,3 (103,64)</td> </tr> <tr> <td>Median (Min; Max)</td> <td>121,4 (12,7; 410,1)</td> <td>41,9 (18,1; 318,1)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Methotrexat-Natrium</td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>3</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>113,4 (36,58)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median (Min; Max)</td> <td>105,0 (81,7; 153,4)</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Sulfasalazin</td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>5</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>85,0 (67,17)</td> <td>60,5 (5,76)</td> </tr> <tr> <td>Median (Min; Max)</td> <td>40,1 (29,7; 163,3)</td> <td>60,5 (56,4; 64,6)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Leflunomid</td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>3</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td>90,0 (139,46)</td> <td>56,9</td> </tr> <tr> <td>Median (Min; Max)</td> <td>12,1 (6,9; 251,0)</td> <td>56,9 (56,9; 56,9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Für Patientinnen und Patienten aus <u>Russland</u> betrug die mediane Behandlungsdauer mit MTX 121,4 Wochen im Bimekizumab-Arm und 41,9 Wochen im Adalimumab-Arm. Die mediane Behandlungsdauer mit MTX-Natrium betrug 105,0 Wochen im Bimekizumab-Arm. Im Adalimumab-Arm gab es keine Patientinnen und Patienten, die mit MTX-Natrium vorbehandelt waren. Die mediane Behandlungsdauer mit Leflunomid betrug 12,1 Wochen</p>	Beobachtungsdauer in Wochen	Bimekizumab N = 49 n (%)	Adalimumab N = 18 n (%)	Methotrexat			n	41	16	Mittelwert (SD)	140,0 (114,17)	101,3 (103,64)	Median (Min; Max)	121,4 (12,7; 410,1)	41,9 (18,1; 318,1)	Methotrexat-Natrium			n	3	0	Mittelwert (SD)	113,4 (36,58)		Median (Min; Max)	105,0 (81,7; 153,4)		Sulfasalazin			n	5	2	Mittelwert (SD)	85,0 (67,17)	60,5 (5,76)	Median (Min; Max)	40,1 (29,7; 163,3)	60,5 (56,4; 64,6)	Leflunomid			n	3	1	Mittelwert (SD)	90,0 (139,46)	56,9	Median (Min; Max)	12,1 (6,9; 251,0)	56,9 (56,9; 56,9)	
Beobachtungsdauer in Wochen	Bimekizumab N = 49 n (%)	Adalimumab N = 18 n (%)																																																			
Methotrexat																																																					
n	41	16																																																			
Mittelwert (SD)	140,0 (114,17)	101,3 (103,64)																																																			
Median (Min; Max)	121,4 (12,7; 410,1)	41,9 (18,1; 318,1)																																																			
Methotrexat-Natrium																																																					
n	3	0																																																			
Mittelwert (SD)	113,4 (36,58)																																																				
Median (Min; Max)	105,0 (81,7; 153,4)																																																				
Sulfasalazin																																																					
n	5	2																																																			
Mittelwert (SD)	85,0 (67,17)	60,5 (5,76)																																																			
Median (Min; Max)	40,1 (29,7; 163,3)	60,5 (56,4; 64,6)																																																			
Leflunomid																																																					
n	3	1																																																			
Mittelwert (SD)	90,0 (139,46)	56,9																																																			
Median (Min; Max)	12,1 (6,9; 251,0)	56,9 (56,9; 56,9)																																																			

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>im Bimekizumab-Arm. Im Adalimumab-Arm war nur eine Patientin oder ein Patient vorbehandelt und hatte eine Behandlungsdauer von 56,9 Wochen. Die mediane Behandlungsdauer mit Sulfasalazin betrug 40,1 Wochen im Bimekizumab-Arm und 60,5 Wochen im Adalimumab-Arm. Die mediane Behandlungsdauer der csDMARD-Vortherapie lag damit für alle Therapieoptionen sowohl im Bimekizumab-Arm als auch im Adalimumab-Arm bei mindestens 12 Wochen. Die Patientinnen und Patienten in beiden Armen wurden im Durchschnitt für einen Zeitraum von mindestens 56,9 Wochen und höchstens 140,0 Wochen mit den dargestellten Therapieoptionen vorbehandelt (Tabelle 5) (8).</p> <p>Tabelle 6: Behandlungsdauer der csDMARD-Vortherapien für Patientinnen und Patienten aus den Vereinigten Staaten in Teilpopulation A</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																			
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">Beobachtungsdauer in Wochen</th> <th style="width: 35%; text-align: center;">Bimekizumab N = 29 n (%)</th> <th style="width: 35%; text-align: center;">Adalimumab N = 6 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Methotrexat</td> </tr> <tr> <td>n</td> <td style="text-align: center;">26</td> <td style="text-align: center;">5</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td style="text-align: center;">101,6 (110,78)</td> <td style="text-align: center;">70,9 (101,62)</td> </tr> <tr> <td>Median (Min; Max)</td> <td style="text-align: center;">44,9 (13,6; 387,6)</td> <td style="text-align: center;">38,9 (3,9; 250,7)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Methotrexat-Natrium</td> </tr> <tr> <td>n</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median (Min; Max)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Sulfasalazin</td> </tr> <tr> <td>n</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td style="text-align: center;">42,4 (13,13)</td> <td style="text-align: center;">24,6</td> </tr> <tr> <td>Median (Min; Max)</td> <td style="text-align: center;">42,4 (33,1; 51,7)</td> <td style="text-align: center;">24,6 (24,6; 24,6)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Leflunomid</td> </tr> <tr> <td>n</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td>Mittelwert (SD)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Median (Min; Max)</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Für Patientinnen und Patienten aus <u>den Vereinigten Staaten</u> betrug die mediane Behandlungsdauer mit MTX 44,9 Wochen im Bimekizumab-Arm und 38,9 Wochen im Adalimumab-Arm. Sowohl im Bimekizumab-Arm als auch im Adalimumab-Arm erhielten die Patientinnen und Patienten weder MTX-Natrium noch Leflunomid als Vortherapie. Die mediane Behandlungsdauer mit Sulfasalazin</p>	Beobachtungsdauer in Wochen	Bimekizumab N = 29 n (%)	Adalimumab N = 6 n (%)	Methotrexat			n	26	5	Mittelwert (SD)	101,6 (110,78)	70,9 (101,62)	Median (Min; Max)	44,9 (13,6; 387,6)	38,9 (3,9; 250,7)	Methotrexat-Natrium			n	0	0	Mittelwert (SD)			Median (Min; Max)			Sulfasalazin			n	2	1	Mittelwert (SD)	42,4 (13,13)	24,6	Median (Min; Max)	42,4 (33,1; 51,7)	24,6 (24,6; 24,6)	Leflunomid			n	0	0	Mittelwert (SD)			Median (Min; Max)			
Beobachtungsdauer in Wochen	Bimekizumab N = 29 n (%)	Adalimumab N = 6 n (%)																																																			
Methotrexat																																																					
n	26	5																																																			
Mittelwert (SD)	101,6 (110,78)	70,9 (101,62)																																																			
Median (Min; Max)	44,9 (13,6; 387,6)	38,9 (3,9; 250,7)																																																			
Methotrexat-Natrium																																																					
n	0	0																																																			
Mittelwert (SD)																																																					
Median (Min; Max)																																																					
Sulfasalazin																																																					
n	2	1																																																			
Mittelwert (SD)	42,4 (13,13)	24,6																																																			
Median (Min; Max)	42,4 (33,1; 51,7)	24,6 (24,6; 24,6)																																																			
Leflunomid																																																					
n	0	0																																																			
Mittelwert (SD)																																																					
Median (Min; Max)																																																					

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>betrug 42,4 Wochen im Bimekizumab-Arm. Im Adalimumab-Arm war nur eine Patientin oder ein Patient vorbehandelt und hatte eine Behandlungsdauer von 24,6 Wochen. Die mediane Behandlungsdauer der csDMARD-Vortherapie lag damit für alle Therapieoptionen bei mindestens 6 Monaten (24,6 Wochen). Die Patientinnen und Patienten in beiden Armen wurden im Durchschnitt für einen Zeitraum von mindestens 24,6 Wochen und höchstens 101,6 Wochen mit MTX oder Sulfasalazin vorbehandelt (Tabelle 6) (8).</p> <p>Aus den Daten zur Behandlungsdauer der csDMARD-Vortherapie geht somit ebenfalls hervor, dass die Patientinnen und Patienten aus beiden Ländern eine mindestens 12-wöchige Vortherapie mit csDMARDs hatten, die im Median und im Durchschnitt sogar mindestens doppelt so lange war. In Verbindung mit der weiterhin hohen Krankheitsaktivität der Patientinnen und Patienten zu Baseline geht daraus ein klarer Bedarf einher, die bestehende csDMARD-Therapie anzupassen. Daher hatten alle Patientinnen und Patienten aus Russland und den Vereinigten Staaten mit einer csDMARD-Vortherapie ein unzureichendes Ansprechen auf diese Therapie.</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. I.21 f, Zeile 35 ff</p> <p>Und</p> <p>S. I.22, Zeile 2</p> <p>Und</p> <p>S. I.22, Zeile 5 ff</p> <p>Und</p> <p>S. I.22, Zeile 14 ff</p> <p>Und</p>	<p>Zulassungskonformer Einsatz von csDMARDs als Begleitmedikation</p> <p>Anmerkung: Nutzenbewertung IQWiG (I.21):</p> <p><u>Begleittherapie im Bimekizumab-Arm</u></p> <p><i>„Bimekizumab ist gemäß Fachinformation als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat zugelassen.“</i></p> <p><i>„49 (14,5 %) erhielten ein anderes csDMARD als Methotrexat“</i></p> <p><i>„Allerdings war eine Anpassung der csDMARD-Therapie im Studienverlauf als sogenannte Rescuetherapie (siehe oben) sowie grundsätzlich auch die parallele Gabe mehrerer csDMARDs – sowohl zu Baseline als auch im Studienverlauf – möglich. Aus den vorliegenden Angaben zur Begleitbehandlung geht weder eindeutig hervor, wie viele Patientinnen und Patienten mehr als ein csDMARD parallel erhalten haben noch bei wie vielen im Verlauf der Studie ein Wechsel der csDMARD-Begleitbehandlung vorgenommen wurde.“</i></p> <p><i>„Insgesamt liegt basierend auf den Angaben zu Baseline und begleitender Therapie in Tabelle 5 der Anteil an Patientinnen und Patienten, die auf ein anderes csDMARD im Studienverlauf gewechselt sind bzw. zusätzlich zu Methotrexat ein weiteres csDMARD erhalten haben, allerdings bei maximal 5,3 %. Damit</i></p>	<p>Durch die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Angaben konnte der pharmazeutische Unternehmer plausibilisieren, dass insgesamt mindestens 80 % der vorgelegten Teilpopulation sowohl unzureichend auf eine vorangegangene csDMARD-Therapie angesprochen oder diese nicht vertragen haben als auch zulassungskonform in Monotherapie oder in Kombination mit csDMARDs behandelt wurden. Die Teilpopulation wird deshalb für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.10, Zeile 16 ff	<p>wurden mindestens 272 der Patientinnen und Patienten (80,2 %) im Interventionsarm entsprechend der Zulassung von Bimekizumab behandelt.“</p> <p><u>Begleittherapie im Adalimumab-Arm</u></p> <p>„Der Einsatz von Adalimumab ist gemäß Fachinformation im Falle einer Kombinationsbehandlung mit einem csDMARD nicht auf Methotrexat beschränkt. Allerdings war in der Studie BE OPTIMAL im Rahmen der Begleittherapie mit Sulfasalazin und Hydroxychloroquinsulfat auch der Einsatz von Wirkstoffen erlaubt, die im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind. Der Einsatz von Sulfasalazin wird dennoch leitlinienübergreifend empfohlen, woraus sich eine Diskrepanz zwischen den Leitlinienempfehlungen und der Zulassung ergibt. In der Studie BE OPTIMAL haben 11 der Patientinnen und Patienten (10,2 %) im Adalimumabarm begleitend Sulfasalazin und somit eine Off-Label-Therapie erhalten, die restlichen (97 Patientinnen und Patienten (89,8 %) wurden zulassungskonform behandelt.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Da Bimekizumab gemäß Fachinformation als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat zugelassen ist, wurde die Behandlung derjenigen Patientinnen und Patienten betrachtet, die entweder zu Baseline keine begleitende DMARD-Therapie erhielten oder ausschließlich mit Methotrexat bzw. Methotrexat-Natrium</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>behandelt wurden. Die gleichen Variablen wurden auch zu Woche 52 erhoben und analysiert. Die Auswertung zeigt, dass sowohl zu Baseline (82,9 %) als auch zu Woche 52 (87,6 %) mindestens 80 % der Patientinnen und Patienten im Bimekizumab-Arm zulassungskonform mit Bimekizumab als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat behandelt wurden. Es ist somit davon auszugehen, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten, die zulassungskonform mit Bimekizumab behandelt wurden, während des gesamten Studienverlaufs nicht unter 80 % lag, sodass von keinem Einfluss auf die Aussagefähigkeit der Ergebnisse auszugehen ist.</p> <p>Im Adalimumab-Arm erhielten alle Patientinnen und Patienten eine leitliniengerechte und zulassungskonforme Behandlung. In der vorliegenden Studie BE OPTIMAL wurden alle Patientinnen und Patienten, die Adalimumab in Kombination mit einem csDMARD als Begleittherapie erhielten, entsprechend der Fachinformation von Adalimumab behandelt.</p> <p>Stellungnahme UCB: <u>Begleittherapie im Bimekizumab-Arm</u></p> <p>Bimekizumab ist gemäß Fachinformation als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat zugelassen (1).</p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<p>Zu <u>Baseline</u> hatten 38 Patientinnen und Patienten im Bimekizumab-Arm keine begleitende DMARD-Therapie (vgl. Modul 4C, S. 149, Tabelle 4-45).</p> <p>Zusätzlich hatten zu Baseline 243 (218 + 25) Patientinnen und Patienten im Bimekizumab-Arm eine begleitende Behandlung mit ausschließlich Methotrexat bzw. Methotrexat-Natrium (Tabelle 7) (8).</p> <p>Tabelle 7: Art und Anzahl der csDMARD-Therapie(n) zu Baseline für Patientinnen und Patienten in Teilpopulation A</p> <table border="1" data-bbox="293 895 1164 1262"> <thead> <tr> <th></th> <th>Bimekizumab N = 339 n (%)</th> <th>Adalimumab N = 108 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Begleittherapien mit csDMARDs zu Baseline</td> </tr> <tr> <td>Nur Methotrexat</td> <td>218 (64,3)</td> <td>74 (68,5)</td> </tr> <tr> <td>Nur Methotrexat-Natrium</td> <td>25 (7,4)</td> <td>4 (3,7)</td> </tr> <tr> <td>Nur Sulfasalazin</td> <td>18 (5,3)</td> <td>7 (6,5)</td> </tr> <tr> <td>Nur Leflunomid</td> <td>23 (6,8)</td> <td>8 (7,4)</td> </tr> <tr> <td>Methotrexat + Methotrexat-Natrium + Leflunomid</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Methotrexat + Methotrexat-Natrium + Sulfasalazin + Leflunomid</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Zu Baseline wurden somit im Bimekizumab-Arm 281 (38 + 243) Patientinnen und Patienten in Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat bzw. Methotrexat-Natrium behandelt. Damit</p>		Bimekizumab N = 339 n (%)	Adalimumab N = 108 n (%)	Begleittherapien mit csDMARDs zu Baseline			Nur Methotrexat	218 (64,3)	74 (68,5)	Nur Methotrexat-Natrium	25 (7,4)	4 (3,7)	Nur Sulfasalazin	18 (5,3)	7 (6,5)	Nur Leflunomid	23 (6,8)	8 (7,4)	Methotrexat + Methotrexat-Natrium + Leflunomid	0	0	Methotrexat + Methotrexat-Natrium + Sulfasalazin + Leflunomid	0	0	
	Bimekizumab N = 339 n (%)	Adalimumab N = 108 n (%)																								
Begleittherapien mit csDMARDs zu Baseline																										
Nur Methotrexat	218 (64,3)	74 (68,5)																								
Nur Methotrexat-Natrium	25 (7,4)	4 (3,7)																								
Nur Sulfasalazin	18 (5,3)	7 (6,5)																								
Nur Leflunomid	23 (6,8)	8 (7,4)																								
Methotrexat + Methotrexat-Natrium + Leflunomid	0	0																								
Methotrexat + Methotrexat-Natrium + Sulfasalazin + Leflunomid	0	0																								

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>wurden zu Baseline 82,9 % (281 / 339) der Patientinnen und Patienten im Bimekizumab-Arm entsprechend der Zulassung von Bimekizumab behandelt (vgl. Tabelle 7 & Modul 4C, S. 149, Tabelle 4-45) (8).</p> <p>Tabelle 8: Vorhandensein von csDMARD-Therapie(n) (Ja/Nein) zu Woche 52 für Patientinnen und Patienten in Teilpopulation A</p> <table border="1" data-bbox="295 863 1169 1046"> <thead> <tr> <th></th> <th>Bimekizumab N = 339 n (%)</th> <th>Adalimumab N = 108 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Begleittherapien zu Woche 52</td> </tr> <tr> <td>Ja (DMARD-Therapie)</td> <td>244 (72,0)</td> <td>82 (75,9)</td> </tr> <tr> <td>Nein (keine DMARD-Therapie)</td> <td>95 (28,0)</td> <td>26 (24,1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tabelle 9: Art und Anzahl der csDMARD-Therapie(n) zu Woche 52 für Patientinnen und Patienten in Teilpopulation A</p>		Bimekizumab N = 339 n (%)	Adalimumab N = 108 n (%)	Begleittherapien zu Woche 52			Ja (DMARD-Therapie)	244 (72,0)	82 (75,9)	Nein (keine DMARD-Therapie)	95 (28,0)	26 (24,1)	
	Bimekizumab N = 339 n (%)	Adalimumab N = 108 n (%)												
Begleittherapien zu Woche 52														
Ja (DMARD-Therapie)	244 (72,0)	82 (75,9)												
Nein (keine DMARD-Therapie)	95 (28,0)	26 (24,1)												

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">Bimekizumab N = 339 n (%)</th> <th style="text-align: center;">Adalimumab N = 108 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" style="background-color: #e0e0e0;">Begleittherapien mit csDMARDs zu Woche 52</td> </tr> <tr> <td>Nur Methotrexat</td> <td style="text-align: center;">177 (52,2)</td> <td style="text-align: center;">60 (55,6)</td> </tr> <tr> <td>Nur Methotrexat-Natrium</td> <td style="text-align: center;">25 (7,4)</td> <td style="text-align: center;">5 (4,6)</td> </tr> <tr> <td>Nur Sulfasalazin</td> <td style="text-align: center;">17 (5,0)</td> <td style="text-align: center;">7 (6,5)</td> </tr> <tr> <td>Nur Leflunomid</td> <td style="text-align: center;">17 (5,0)</td> <td style="text-align: center;">6 (5,6)</td> </tr> <tr> <td>Methotrexat + Methotrexat-Natrium + Leflunomid</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> <tr> <td>Methotrexat + Methotrexat-Natrium + Sulfasalazin + Leflunomid</td> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">0</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Zu Woche 52</u> hatten 95 Patientinnen und Patienten im Bimekizumab-Arm keine begleitende DMARD-Therapie (Tabelle 8) (8).</p> <p>Zusätzlich hatten 202 (177 + 25) Patientinnen und Patienten im Bimekizumab-Arm eine begleitende Behandlung mit ausschließlich Methotrexat bzw. Methotrexat-Natrium (Tabelle 9) (8).</p> <p>Zu Woche 52 wurden somit im Bimekizumab-Arm 297 (95 + 202) Patientinnen und Patienten in Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat bzw. Methotrexat-Natrium behandelt. Damit wurden zu 87,6 % (297 / 339) der Patientinnen und Patienten im</p>		Bimekizumab N = 339 n (%)	Adalimumab N = 108 n (%)	Begleittherapien mit csDMARDs zu Woche 52			Nur Methotrexat	177 (52,2)	60 (55,6)	Nur Methotrexat-Natrium	25 (7,4)	5 (4,6)	Nur Sulfasalazin	17 (5,0)	7 (6,5)	Nur Leflunomid	17 (5,0)	6 (5,6)	Methotrexat + Methotrexat-Natrium + Leflunomid	0	0	Methotrexat + Methotrexat-Natrium + Sulfasalazin + Leflunomid	0	0	
	Bimekizumab N = 339 n (%)	Adalimumab N = 108 n (%)																								
Begleittherapien mit csDMARDs zu Woche 52																										
Nur Methotrexat	177 (52,2)	60 (55,6)																								
Nur Methotrexat-Natrium	25 (7,4)	5 (4,6)																								
Nur Sulfasalazin	17 (5,0)	7 (6,5)																								
Nur Leflunomid	17 (5,0)	6 (5,6)																								
Methotrexat + Methotrexat-Natrium + Leflunomid	0	0																								
Methotrexat + Methotrexat-Natrium + Sulfasalazin + Leflunomid	0	0																								

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bimekizumab-Arm zu Woche 52 entsprechend der Zulassung von Bimekizumab behandelt Tabelle 8 und Tabelle 9) (8).</p> <p>Somit wurden sowohl zu Baseline (82,9 %) als auch zu Woche 52 (87,6 %) mehr als 80 % der Patientinnen und Patienten im Bimekizumab-Arm zulassungskonform mit Bimekizumab als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat behandelt. Es ist folglich davon auszugehen, dass der Anteil während des gesamten Studienverlaufs nicht unter 80 % lag, sodass kein Einfluss auf die Aussagefähigkeit der Ergebnisse besteht.</p> <p><u>Begleittherapie im Adalimumab-Arm</u></p> <p>Der Einsatz von Adalimumab in Kombination mit einem csDMARD ist gemäß Fachinformation nicht auf einzelne Wirkstoffe beschränkt (13).</p> <p>Eine Therapie mit Sulfasalazin wird bei Patientinnen und Patienten mit aktiver PsA leitlinienübergreifend empfohlen und ist als Kombinationsbehandlung mit Adalimumab in der Praxis etabliert (9, 10). In der dargestellten Teilpopulation der Studie BE OPTIMAL wurden somit <u>alle</u> Patientinnen und Patienten, die im Adalimumab-</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Arm eine Kombinationstherapie mit einem csDMARD erhalten haben, gemäß der Fachinformation von Adalimumab behandelt und sind für die Nutzenbewertung heranzuziehen.	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.23, Zeile 20 ff	<p>Bimekizumab-Dosierung bei begleitender mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis</p> <p>Anmerkung: Nutzenbewertung IQWiG:</p> <p><i>„Für Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis und gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis beträgt die empfohlene Dosierung abweichend 320 mg subkutan in Woche 0, 4, 8, 12, 16 und danach alle 8 Wochen. Nach 16 Wochen kann eine Umstellung auf 160 mg alle 4 Wochen in Betracht gezogen werden, sofern ein ausreichendes klinisches Ansprechen in den Gelenken nicht aufrechterhalten werden kann.</i></p> <p><i>Eine Einschätzung des Schweregrads ist daher nur anhand der Instrumente zur Erfassung der kutanen Manifestation möglich. In der Studie BE OPTIMAL hatten im Bimekizumabarm zu Baseline 11,5 % der Patientinnen und Patienten einen PASI \geq 10 und 16,5 % einen BSA > 10 %.</i></p> <p><i>Somit wird davon ausgegangen, dass trotz der Unsicherheit bezüglich des Schwellenwerts des PASI mehr als 10 % der Patientinnen und Patienten nicht die empfohlene Bimekizumab-Dosierung erhalten haben.</i></p> <p><i>Die größte Diskrepanz zwischen den Dosierungen besteht während der ersten 16 Wochen der Behandlung, in denen bei Patientinnen</i></p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>und Patienten mit einer begleitenden mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis die doppelte Wirkstoffmenge empfohlen wird. Nach 16 Wochen gleichen sich die Dosierungen an und ab diesem Zeitpunkt ist auch ein Wechsel auf die in der Studie eingesetzte Dosis von 160 mg alle 4 Wochen gemäß Fachinformation möglich. Da für die Nutzenbewertung aufgrund des längeren Beobachtungszeitraums grundsätzlich primär die Auswertungen zu Woche 52 relevant sind, wird davon ausgegangen, dass die vorliegende Abweichung im späteren Studienverlauf keinen wesentlichen Einfluss auf die Ergebnisse hat.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die erneuten Analysen bestätigen, dass die Angaben zum PASI < 10 gleichzusetzen sind mit denen zum PASI ≤ 10, wodurch die Unsicherheit hinsichtlich des Schwellenwertes ausgeräumt ist. Darüber hinaus ist anzunehmen, dass der tatsächliche Anteil derjenigen, die regelhaft für eine abweichende Dosierung infrage kommen, noch deutlich geringer ist, als die 11,5 % der Patientinnen und Patienten mit einem PASI > 10. Gemäß der Leitlinie muss neben einem PASI > 10 ebenfalls ein DLQI > 10 erfüllt sein, um auf eine mittelschwere bis schwere Psoriasis zu schließen. Somit ergibt sich ein vernachlässigbar geringer Anteil an Patientinnen und Patienten, die für eine abweichende Dosierung in Frage kommen, sodass kein Einfluss auf die Aussagefähigkeit der Ergebnisse besteht.</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stellungnahme UCB: Gemäß der deutschen S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris ist eine mittelschwere bis schwere Psoriasis folgendermaßen definiert: (BSA > 10 oder PASI > 10) und DLQI > 10 (14). Den Schweregrad einer Psoriasis ausschließlich anhand des PASI-Wertes zu beurteilen, ist somit nicht sachgerecht. Sowohl in der Studie BE OPTIMAL als auch im Dossier wurden die Baseline-Werte für den PASI für die Kategorien < 10, 10 – 20, sowie > 20 dargestellt. Da ein PASI = 10 nach der Definition der Leitlinie keine mittelschwere bis schwere Psoriasis bedeutet, fehlt lediglich die Information, auf wie viele Patientinnen und Patienten dies zutrifft. Eine erneute Auswertung hierzu hat ergeben, dass die Angaben in Modul 4C, S. 146, Tabelle 4-45 zum PASI < 10 gleichzusetzen sind mit denen zum PASI ≤ 10 (8). Somit bleiben die Angaben für den PASI > 10 unverändert. Insgesamt ändert dies nichts daran, dass ein maßgeblicher Anteil der Patientinnen und Patienten im Bimekizumab-Arm keine</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mittelschwere bis schwere Psoriasis gemessen am PASI hatte und somit nicht für eine abweichende Dosierung infrage kommt.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.25, Zeile 34 ff	<p>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zVT</p> <p>Anmerkung: Nutzenbewertung IQWiG:</p> <p><i>„Für die Bewertung des Zusatznutzens von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, liegen keine Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“ (S. I.27)</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Vor dem Hintergrund der überlegenen Wirksamkeit und Verträglichkeit liegt für Patientinnen und Patienten im Teilanwendungsgebiet A im Rahmen der Gesamtschau aller Endpunkte, unter Berücksichtigung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes auf Endpunktebene, für Bimekizumab ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor.</p>	<p>In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich weder ein Vor- noch ein Nachteil für Bimekizumab gegenüber Adalimumab. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Im Detail zeigt sich für den Endpunkt Pilzinfektionen ein statistisch signifikanter Nachteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab. Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, der jedoch nicht mehr als geringfügig ist.</p> <p>Im Gesamtfazit liegen keine Ergebnisse vor, um einen Zusatznutzen zu begründen. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen im Gegensatz dazu im Detail Nachteile bei den nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen (Pilzinfektionen) vor.</p> <p>Vor diesem Hintergrund stellt der G-BA fest, dass ein Zusatznutzen für Bimekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Stellungnahme UCB: Tabelle 10: Gesamtaussage zum medizinischen Zusatznutzen auf Endpunktebene	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Bimekizumab vs. Adalimumab (Woche 24)</th> <th>Bimekizumab vs. Adalimumab (Woche 52)</th> <th>Aussagesicherheit/ Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der zVT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">PASI</td> </tr> <tr> <td>PASI 90 Ansprechen</td> <td>↑</td> <td>→</td> <td>Hinweis/ geringer Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td>PASI ≤ 1</td> <td>↑</td> <td>→</td> <td>Hinweis/ geringer Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td>Zeit bis zum ersten PASI 100 Ansprechen</td> <td>n.d.</td> <td>↑</td> <td>Hinweis/ geringer Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td>Zeit bis zum ersten PASI 90 Ansprechen</td> <td>n.d.</td> <td>↑</td> <td>Hinweis/ geringer Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td>Zeit bis zum ersten PASI 75 Ansprechen</td> <td>n.d.</td> <td>↑↑</td> <td>Hinweis/ beträchtlicher Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td>Änderung des PASI zu Baseline</td> <td>↑</td> <td>↑</td> <td>Hinweis/ geringer Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td colspan="4">UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse</td> </tr> <tr> <td>Schwere UE</td> <td>→</td> <td>↑</td> <td>Hinweis/ geringer Zusatznutzen</td> </tr> <tr> <td colspan="4">UE von besonderem Interesse</td> </tr> <tr> <td>Pilzinfektionen (nicht schwer)</td> <td>→</td> <td>↓</td> <td>Hinweis/ geringerer Nutzen</td> </tr> <tr> <td colspan="4"> ↑↑↑: erheblicher Zusatznutzen; ↑↑: beträchtlicher Zusatznutzen; ↑: geringer Zusatznutzen ↓: geringerer Nutzen →: Zusatznutzen nicht belegt; n.d.: Analyse nicht durchgeführt </td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Kutane Manifestationen</u></p> <p>Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend</p>	Endpunkt	Bimekizumab vs. Adalimumab (Woche 24)	Bimekizumab vs. Adalimumab (Woche 52)	Aussagesicherheit/ Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der zVT	PASI				PASI 90 Ansprechen	↑	→	Hinweis/ geringer Zusatznutzen	PASI ≤ 1	↑	→	Hinweis/ geringer Zusatznutzen	Zeit bis zum ersten PASI 100 Ansprechen	n.d.	↑	Hinweis/ geringer Zusatznutzen	Zeit bis zum ersten PASI 90 Ansprechen	n.d.	↑	Hinweis/ geringer Zusatznutzen	Zeit bis zum ersten PASI 75 Ansprechen	n.d.	↑↑	Hinweis/ beträchtlicher Zusatznutzen	Änderung des PASI zu Baseline	↑	↑	Hinweis/ geringer Zusatznutzen	UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse				Schwere UE	→	↑	Hinweis/ geringer Zusatznutzen	UE von besonderem Interesse				Pilzinfektionen (nicht schwer)	→	↓	Hinweis/ geringerer Nutzen	↑↑↑: erheblicher Zusatznutzen; ↑↑: beträchtlicher Zusatznutzen; ↑: geringer Zusatznutzen ↓: geringerer Nutzen →: Zusatznutzen nicht belegt; n.d.: Analyse nicht durchgeführt				
Endpunkt	Bimekizumab vs. Adalimumab (Woche 24)	Bimekizumab vs. Adalimumab (Woche 52)	Aussagesicherheit/ Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der zVT																																																			
PASI																																																						
PASI 90 Ansprechen	↑	→	Hinweis/ geringer Zusatznutzen																																																			
PASI ≤ 1	↑	→	Hinweis/ geringer Zusatznutzen																																																			
Zeit bis zum ersten PASI 100 Ansprechen	n.d.	↑	Hinweis/ geringer Zusatznutzen																																																			
Zeit bis zum ersten PASI 90 Ansprechen	n.d.	↑	Hinweis/ geringer Zusatznutzen																																																			
Zeit bis zum ersten PASI 75 Ansprechen	n.d.	↑↑	Hinweis/ beträchtlicher Zusatznutzen																																																			
Änderung des PASI zu Baseline	↑	↑	Hinweis/ geringer Zusatznutzen																																																			
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse																																																						
Schwere UE	→	↑	Hinweis/ geringer Zusatznutzen																																																			
UE von besonderem Interesse																																																						
Pilzinfektionen (nicht schwer)	→	↓	Hinweis/ geringerer Nutzen																																																			
↑↑↑: erheblicher Zusatznutzen; ↑↑: beträchtlicher Zusatznutzen; ↑: geringer Zusatznutzen ↓: geringerer Nutzen →: Zusatznutzen nicht belegt; n.d.: Analyse nicht durchgeführt																																																						

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>angesprochen oder diese nicht vertragen haben, konnte in Bezug auf die Verbesserung der kutanen Manifestation der PsA ein Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber der zVT Adalimumab für ein <u>schnelles Therapieansprechen</u> (gemessen anhand der Zeit bis zum ersten PASI 100, PASI 90 und PASI 75 Ansprechen) sowie für einen <u>klinisch relevanten und langanhaltenden Therapieeffekt</u> (gemessen anhand des PASI 90 Ansprechens, des PASI ≤ 1 und der Änderung des PASI zu Baseline) gezeigt werden (Tabelle 10).</p> <p>Diese Ergebnisse konnten größtenteils für beide im Dossier dargestellten Zeitpunkte (Woche 24 und Woche 52) bestätigt werden. Die Darstellung zu Woche 24 wurde gewählt, da dieser Datenschnitt einen relevanten Zeitpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit einer medikamentösen Therapie zur Behandlung der PsA darstellt. Zudem wurden in der Studie BE OPTIMAL zu Woche 24 alle patientenrelevanten Endpunkte der Studie erhoben und eine a priori geplante Interimsanalyse durchgeführt. Zur Beurteilung der Nachhaltigkeit der Effekte von Bimekizumab werden zudem die Ergebnisse zu Woche 52 dargestellt.</p> <p>Die überlegene Wirksamkeit von Bimekizumab hinsichtlich kutaner Manifestationen, sowie die gesteigerte Lebensqualität für Patientinnen und Patienten konnte zudem bereits im Nutzenbewertungsverfahren zur Plaque-Psoriasis gezeigt werden. Der G-BA hat eine bisher gegenüber der zVT nicht erreichte</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapie relevanten Nutzens (gem. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV) festgestellt und somit einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ausgesprochen (15).</p> <p>Die schnelle und klinisch relevante Verbesserung der kutanen Manifestation, welche eines der vorherrschenden klinischen Merkmale der PsA ist, bildet den medizinisch relevanten und patientenrelevanten Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber der zVT Adalimumab ab. Die Ergebnisse waren robust und wurden auch in den Sensitivitätsanalysen zum PASI basierend auf den Observed Cases (OC) beobachtet. Somit ergibt sich für die Morbidität insgesamt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber der zVT Adalimumab.</p> <p><u>Verträglichkeit</u></p> <p>In der Gesamtschau liegt für Bimekizumab eine gute Verträglichkeit vor. In der Studie BE OPTIMAL traten sowohl unter Bimekizumab als auch unter der zVT Adalimumab nur sehr wenige SUE, schwere UE und UE, die zum Studienabbruch führten, auf. Es gab keine Patientinnen und Patienten, die von UE, die zum Tod führten, betroffen waren. Hinsichtlich der <u>Langzeitverträglichkeit</u> der Therapie konnte ein Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber Adalimumab gezeigt werden.</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In Bezug auf die UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse der Kategorie „schwere UE“ zeigte sich zu Woche 52 ein geringer Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber Adalimumab. Bei dieser Analyse wurden Ereignisse, die auch die Symptomatik der Grunderkrankung darstellen können, nicht berücksichtigt. Diese Ereignisse wurden bereits im Rahmen der Wirksamkeitsendpunkte erfasst, sodass hier ausschließlich die Nebenwirkungen erhoben werden. Schwere UE führen dazu, dass Patientinnen und Patienten Aktivitäten des täglichen Lebens nicht nachgehen können oder dazu, dass eine klinisch signifikante Intervention von Nöten ist. Das Risiko zusätzlich zur Erkrankung durch schwere UE aufgrund der Therapie belastet zu werden, ist für Patientinnen und Patienten unter Bimekizumab somit signifikant niedriger als unter Adalimumab (Tabelle 10).</p> <p>In Bezug auf die UE von besonderem Interesse zeigte sich für den Endpunkt „Pilzinfektionen zu Woche 52“ ein geringerer Nutzen von Bimekizumab gegenüber Adalimumab. Bei den Ereignissen handelte es sich ausschließlich um nicht schwere Ereignisse, die weder zum Studienabbruch noch zum Abbruch der Studienmedikation führten (Tabelle 10).</p> <p>Zusammenfassend zeigen sich für die Verträglichkeit von Bimekizumab gegenüber Adalimumab sowohl ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen hinsichtlich „schwerer UE“ als auch ein</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hinweis auf einen geringeren Nutzen hinsichtlich nicht schwerer Pilzinfektionen. Die unter Adalimumab häufiger auftretenden schweren UE stellen eine zusätzliche Belastung für die Patientinnen und Patienten dar, da Aktivitäten des täglichen Lebens maßgeblich beeinträchtigt werden und eine signifikante klinische Intervention zur Behandlung des schweren UE notwendig werden kann. Im Gegensatz dazu haben nicht schwere Pilzinfektionen keine bis überschaubare Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens und haben keine signifikante klinische Intervention zur Folge. Bei der Abwägung beider Effekte hinsichtlich der Verträglichkeit überwiegen somit die Vorteile von Bimekizumab gegenüber Adalimumab. In der Gesamtschau ergibt sich für Bimekizumab hinsichtlich der Nutzendimension Verträglichkeit ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zVT.</p>	
<p>S. I.24, Zeile 24 und S. I.25 Zeile 14</p>	<p>Endpunkte mit eingeschränkter Studienpopulation</p> <p>Anmerkung: Nutzenbewertung IQWiG:</p> <p><i>„Für folgende Endpunkte schließt der pU in seine Responderanalysen nur Patientinnen und Patienten ein, die zu Studienbeginn folgende Krankheitsaktivität aufwiesen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>SPARCC Enthesitis Index: nur Patientinnen und Patienten mit SPARCC > 0 zu Baseline</i> 	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">• <i>LEI: nur Patientinnen und Patienten mit LEI > 0 zu Baseline</i>• <i>LDI: nur Patientinnen und Patienten mit LDI > 0 zu Baseline</i>• <i>BASDAI: nur Patientinnen und Patienten mit einem Wert ≥ 4 zu Baseline</i>• <i>PASI: nur Patientinnen und Patienten mit Psoriasis auf ≥ 3 % der Körperoberfläche zu Baseline</i>• <i>mNAPSI: nur Patientinnen und Patienten mit mNAPSI > 0 zu Baseline</i>• <i>PsAID-12: nur Patientinnen und Patienten mit einem Wert ≥ 3 zu Baseline</i>• <i>HAQ-DI: nur Patientinnen und Patienten mit einem Wert $\geq 0,45$ zu Baseline</i>• <i>FACIT-F: nur Patientinnen und Patienten mit einem Wert $\leq 44,2$ zu Baseline</i> <p><i>Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Grundsätzlich besteht auch für Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn z. B. keine Enthesitis oder nur eine geringe Hautsymptomatik aufweisen, ein Risiko, diese Symptome im weiteren Krankheitsverlauf auszubilden. Somit steht die gesamte Studien- bzw. relevante Teilpopulation für diese Endpunkte unter Risiko.“</i></p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>„Der PASI und der mNAPSI wurden dagegen gemäß Studienprotokoll im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten erhoben, die zu Studienbeginn eine gewisse Krankheitsaktivität (siehe oben) aufwiesen. Dies sind für den PASI 49,0 % und für den mNAPSI 55,3 % der Patientinnen und Patienten in der vom pU vorgelegten Teilpopulation. Solange nicht mindestens 70 % der Teilpopulation in die Analyse eingehen, sind die Responderanalysen zu diesen Instrumenten nicht für die Nutzenbewertung geeignet.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Endpunkte SPARCC Enthesitis Index, LEI, LDI, BASDAI, PASI, mNAPSI, PsAID-12, HAQ-DI und FACIT-F stellen validierte patientenrelevante Endpunkte der Endpunktkategorie Morbidität dar und sind für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p> <p>Stellungnahme UCB: Die folgenden Endpunkte sind validierte Instrumente zur Bewertung und Schweregradeinteilung der jeweiligen Symptomatik:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SPARCC Enthesitis Index: nur Patientinnen und Patienten mit SPARCC > 0 zu Baseline • LEI: nur Patientinnen und Patienten mit LEI > 0 zu Baseline • LDI: nur Patientinnen und Patienten mit LDI > 0 zu Baseline 	<p><i>Hautsymptomatik (Psoriasis Area and Severity Index (PASI))</i></p> <p>Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Der PASI dient in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrades der Psoriasis-Erkrankung.</p> <p>Der Endpunkt wurde im Studienverlauf ausschließlich bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis auf ≥ 3 % der Körperoberfläche zu Baseline erhoben. In die Auswertungen zum</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • BASDAI: nur Patientinnen und Patienten mit einem Wert ≥ 4 zu Baseline • PASI: nur Patientinnen und Patienten mit Psoriasis auf $\geq 3\%$ der Körperoberfläche zu Baseline • mNAPSI: nur Patientinnen und Patienten mit mNAPSI > 0 zu Baseline • PsAID-12: nur Patientinnen und Patienten mit einem Wert ≥ 3 zu Baseline • HAQ-DI: nur Patientinnen und Patienten mit einem Wert $\geq 0,45$ zu Baseline • FACIT-F: nur Patientinnen und Patienten mit einem Wert $\leq 44,2$ zu Baseline <p>Die Endpunkte zur Erscheinungsfreiheit der jeweiligen Symptomatik wurden für solche Patientinnen und Patienten ausgewertet, die zu Baseline eine Symptomatik in den entsprechenden Regionen aufwiesen, da nur für diese Patientinnen und Patienten ein Therapieansprechen im Sinne einer Verbesserung der Symptome zu erheben ist. Bereits in vorherigen Verfahren in der Indikation wurde dieser Aspekt diskutiert und konsentiert, dass eine Verschlechterung dieser Symptome unter Therapie im Zeitraum der Studie eher unwahrscheinlich ist und die Einschränkung der Erhebung auf Patientinnen und Patienten mit</p>	<p>PASI (PASI100, PASI90 und PASI75) gingen nur 49% der relevanten Teilpopulation ein. Dieses Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist nicht sachgerecht. Auch Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn keine oder nur eine geringe Hautsymptomatik aufweisen, können diese Symptome im weiteren Krankheitsverlauf ausbilden. Durch die gewählte Operationalisierung des pharmazeutischen Unternehmers ist es nicht möglich, Aussagen für die gesamte Zielpopulation abzuleiten. Darüber hinaus handelt es sich beim PASI um das Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades sowie zur Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere, so dass für die Hälfte der Patientinnen und Patienten keine Aussage zu diesem zentralen Instrument zur Erhebung der Symptomatik und Krankheitsschwere bei der Psoriasis vorliegt. Auch im Stellungnahmeverfahren haben die beteiligten klinischen Sachverständigen bestätigt, dass eine Analyse des gesamten Patientengutes zu Baseline zu bevorzugen gewesen wäre. Zusammengenommen wäre es folglich erforderlich gewesen, in die Auswertung des PASI alle Patientinnen und Patienten einzuschließen. Die Responderanalysen zu diesen Endpunkten sind daher nicht für die Nutzenbewertung geeignet.</p> <p><i>modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI)</i></p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Symptomatik zu Baseline somit im Rahmen der Nutzenbewertung sachgerecht ist. Zudem hat der G-BA in vorherigen AMNOG-Verfahren in der Indikation PsA Endpunkte zu der jeweiligen Symptomatik bereits als patientenrelevante Endpunkte anerkannt (vgl. Ixekizumab-Verfahren (16)). Aus den genannten Gründen sind diese Endpunkte für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p>	<p>Der Endpunkt wurde im Studienverlauf ausschließlich bei Patientinnen und Patienten erhoben, die zu Studienbeginn einen Wert > 0 hatten. In die Auswertungen zum mNAPSI gingen 44,7 % der relevanten Teilpopulation nicht ein. Die Responderanalysen zu diesem Endpunkt sind daher – ebenso wie beim PASI – nicht für die Nutzenbewertung geeignet.</p> <p><i>Daktylitis (LDI)</i></p> <p>Für den Endpunkt Daktylitis liegen Responderanalysen für die gesamte Teilpopulation vor, in die allerdings nur wenige Patientinnen und Patienten mit ihren tatsächlich beobachteten Werten eingingen. Zu Woche 52 lag der Anteil an Patientinnen und Patienten, deren Werte mittels Non-Responder-Imputation (NRI) ersetzt werden, bei ca. 60 %. Es ist dabei unklar, bei wie vielen Patientinnen und Patienten die fehlenden Werte auf eine Protokolländerung zur Erhebung des LDI in Abhängigkeit von der Symptomatik zurückzuführen sind. Die Auswertungen zum LDI sind daher nicht für die Nutzenbewertung geeignet.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.25, Zeile 21ff	<p>Darstellung von SUEs</p> <p>Anmerkung: Nutzenbewertung IQWiG:</p> <p><i>„Für die Darstellung der Ergebnisse zu den häufigen SUEs verwendet der pU für den Interventionsarm einen Trennwert, der von dem der Dossiervorlage abweicht. Wie in der Dossiervorlage beschrieben sollen für die Darstellung der SUEs nach Organsystemen und Einzelereignissen zusätzlich zu Ereignissen, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, auch Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, dargestellt werden.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Darstellung von SUEs, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, werden ergänzend aufgenommen. Die Auffassungen hinsichtlich der in der Formatvorlage angeforderten Detaildarstellung nach SOC und PT sind zwischen IQWiG und UCB Pharma GmbH unterschiedlich. Der Standpunkt der UCB Pharma GmbH ist, dass SUEs nach SOC und PT nur dargestellt werden sollten, wenn sie bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aufzutreten. Darüber hinaus vertritt die UCB Pharma GmbH die Auffassung, dass die Analysen zu den Ereignissen unabhängig vom Schweregrad und nach SOC und PT, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und bei $\geq 1\%$ der Patientinnen und Patienten auftreten, sich ausschließlich auf UEs beziehen sollten. Dies wird als Ergänzung zu den unter Punkt 4 der Formatvorlage genannten Gesamtraten angesehen und somit kann hier auf die Darstellung der Schweregrade verzichtet werden.</p> <p>Stellungnahme UCB: Zu den UEs wurden die in der Formatvorlage unter 1., 2., 3. und 4. genannten Gesamtraten dargestellt. Zu den Gesamtraten unter 1., 2. und 4. wurden zusätzlich die UEs nach SOC und PT zu Woche 24 und Woche 52 dargestellt. Die Gesamtraten sowie die detaillierte Aufschlüsselung nach SOC und PT umfassen SUEs. Insbesondere wurden die SUEs dargestellt, sofern diese bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten auf Ebene der SOC bzw. PT auftraten. Dies entspricht den Anforderungen der Formatvorlage, die vorschreibt, dass SUEs nach SOC und PT bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten dargestellt werden sollen (vgl. Dossievorlage Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1).</p> <p>Folgend der Kritik des IQWiG werden zusätzlich die SUEs nach SOC und PT bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und bei $\geq 1\%$ Inzidenz der Patientinnen und Patienten dargestellt. In der Teilpopulation</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	waren bis Woche 24 und Woche 52 in keinem Studienarm ≥ 10 Patientinnen und Patienten und $\geq 1\%$ der Patientinnen und Patienten von SUE auf Ebene der SOC bzw. PT betroffen (8).	
S. I.16, Zeile 32 ff und S. I.25, Zeile 29 ff	<p>Angaben zum Therapieabbruch bzw. Übergang in die offene Extensionsstudie</p> <p>Anmerkung: Nutzenbewertung IQWiG: <i>„In der Gesamtpopulation gingen im Bimekizumabarm 379 von 431 (87,9 %) und im Adalimumabarm 121 von 140 (86,4 %) in die offene Extensionsstudie über. Für die vom pU ausgewertete Teilpopulation mit ≥ 1 csDMARD-Vorbehandlung liegen keine Angaben zu Therapieabbruch bzw. Übergang in die offene Extensionsstudie vor.“</i></p> <p><i>„Der pU stellt im Dossier den Endpunkt „Abbruch wegen UEs“ operationalisiert als UEs, die zum Studienabbruch führten, dar. Angaben zu UEs, die zu einem Therapieabbruch führten, liegen hingegen nicht vor, obwohl gemäß Studienprotokoll sowohl UEs, die zum Therapieabbruch führten, als auch UEs, die zum Studienabbruch führten, erhoben werden sollten.“ (I.25)</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die UE, die zum Therapieabbruch führten, Gründe, die zum Therapieabbruch führten und Angaben zum Übergang in die offene</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Extensionsstudie wurden zusätzlich dargestellt. Hieraus ergeben sich aus Sicht der UCB Pharma GmbH keine neuen Erkenntnisse.</p> <p>Stellungnahme UCB: Die Angaben zu den UE, die zum Therapieabbruch führten, werden nachfolgend dargestellt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Tabelle 11: Ergebnisse für die binären Analysen zu UE, die zum Therapieabbruch führten – Studie BE OPTIMAL (Safety Set Teilpopulation A)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	OR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RR ^a [95%-KI] p-Wert ^b	RD ^a [95%-KI] p-Wert ^b
UE, die zum Therapieabbruch führten					
<i>Woche 24</i>					
Bimekizumab	339	9 (2,7)	0,54 [0,17; 1,66]	0,57 [0,19; 1,65]	-0,03 [-0,07; 0,02]
Adalimumab	108	5 (4,6)	0,281	0,296	0,230
<i>Woche 52</i>					
Bimekizumab	339	12 (3,5)	0,59 [0,21; 1,63]	0,61 [0,24; 1,59]	-0,02 [-0,07; 0,02]
Adalimumab	108	6 (5,6)	0,308	0,311	0,353
Ein OR < 1, ein RR < 1 sowie eine RD < 0 zeigen einen Vorteil für Bimekizumab					
a: Es wurde eine logistische Regression mit Behandlung, Baseline-Wert und mit Region als Stratifizierungsvariable verwendet.					
b: Der p-Wert basiert auf dem Wald Test.					

Für die Inzidenz von UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigte sich für die vorgelegte Teilpopulation bis Woche 24 und bis Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Bimekizumab und Adalimumab (Woche 24: 2,7 % versus 4,6 %, RR [95 %-KI]: 0,57 [0,19; 1,65]; p = 0,296; Woche 52: 3,5 % versus 5,6 %, RR [95 %-KI]: 0,61 [0,24; 1,59]; p = 0,311) (Tabelle 11) (8).

Zusätzlich wurden die Gründe, die zum Therapieabbruch führten, sowohl bis Woche 24 als auch bis Woche 52 für das Randomized Set der Teilpopulation A ausgewertet.

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Tabelle 12: Gründe für den Therapieabbruch bis Woche 24 und Woche 52– Studie BE OPTIMAL (Randomized Set Teilpopulation A)	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th style="background-color: #d3d3d3;">Messzeitpunkt* Abbruchgründe</th> <th style="background-color: #d3d3d3;">Bimekizumab N = 339 n (%)</th> <th style="background-color: #d3d3d3;">Adalimumab N = 108 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Bis Woche 24*</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>16 (4,7)</td> <td>4 (3,7)</td> </tr> <tr> <td>Tod</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>UE</td> <td>7 (2,1)</td> <td>4 (3,7)</td> </tr> <tr> <td>Lost-to-Follow-Up</td> <td>1 (0,3)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Widerruf der Einverständniserklärung</td> <td>6 (1,8)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Fehlendes Ansprechen</td> <td>1 (0,3)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Protokollverletzung</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Andere Gründe</td> <td>1 (0,3)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Bis Woche 52*</td> </tr> <tr> <td>Gesamt</td> <td>31 (9,1)</td> <td>11 (10,2)</td> </tr> <tr> <td>Tod</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>UE</td> <td>13 (3,8)</td> <td>7 (6,5)</td> </tr> <tr> <td>Lost-to-Follow-Up</td> <td>3 (0,9)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Widerruf der Einverständniserklärung</td> <td>10 (2,9)</td> <td>2 (1,9)</td> </tr> <tr> <td>Fehlendes Ansprechen</td> <td>4 (1,2)</td> <td>2 (1,9)</td> </tr> <tr> <td>Protokollverletzung</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Andere Gründe</td> <td>1 (0,3)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="3">a: Die Angabe zum Messzeitpunkt bezieht sich auf den kumulativen Zeitraum bis zum jeweiligen Messzeitpunkt.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Bis Woche 52 haben 13 (3,8 %) Patientinnen und Patienten im Bimekizumab-Arm und 7 (6,5 %) Patientinnen und Patienten im</p>	Messzeitpunkt* Abbruchgründe	Bimekizumab N = 339 n (%)	Adalimumab N = 108 n (%)	Bis Woche 24*			Gesamt	16 (4,7)	4 (3,7)	Tod	0	0	UE	7 (2,1)	4 (3,7)	Lost-to-Follow-Up	1 (0,3)	0	Widerruf der Einverständniserklärung	6 (1,8)	0	Fehlendes Ansprechen	1 (0,3)	0	Protokollverletzung	0	0	Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes	0	0	Andere Gründe	1 (0,3)	0	Bis Woche 52*			Gesamt	31 (9,1)	11 (10,2)	Tod	0	0	UE	13 (3,8)	7 (6,5)	Lost-to-Follow-Up	3 (0,9)	0	Widerruf der Einverständniserklärung	10 (2,9)	2 (1,9)	Fehlendes Ansprechen	4 (1,2)	2 (1,9)	Protokollverletzung	0	0	Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes	0	0	Andere Gründe	1 (0,3)	0	a: Die Angabe zum Messzeitpunkt bezieht sich auf den kumulativen Zeitraum bis zum jeweiligen Messzeitpunkt.			
Messzeitpunkt* Abbruchgründe	Bimekizumab N = 339 n (%)	Adalimumab N = 108 n (%)																																																																		
Bis Woche 24*																																																																				
Gesamt	16 (4,7)	4 (3,7)																																																																		
Tod	0	0																																																																		
UE	7 (2,1)	4 (3,7)																																																																		
Lost-to-Follow-Up	1 (0,3)	0																																																																		
Widerruf der Einverständniserklärung	6 (1,8)	0																																																																		
Fehlendes Ansprechen	1 (0,3)	0																																																																		
Protokollverletzung	0	0																																																																		
Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes	0	0																																																																		
Andere Gründe	1 (0,3)	0																																																																		
Bis Woche 52*																																																																				
Gesamt	31 (9,1)	11 (10,2)																																																																		
Tod	0	0																																																																		
UE	13 (3,8)	7 (6,5)																																																																		
Lost-to-Follow-Up	3 (0,9)	0																																																																		
Widerruf der Einverständniserklärung	10 (2,9)	2 (1,9)																																																																		
Fehlendes Ansprechen	4 (1,2)	2 (1,9)																																																																		
Protokollverletzung	0	0																																																																		
Entscheidung der Ärztin bzw. des Arztes	0	0																																																																		
Andere Gründe	1 (0,3)	0																																																																		
a: Die Angabe zum Messzeitpunkt bezieht sich auf den kumulativen Zeitraum bis zum jeweiligen Messzeitpunkt.																																																																				

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<p>Adalimumab-Arm die Therapie aufgrund von UE abgebrochen (Tabelle 12) (8).</p> <p>Darüber hinaus werden die Angaben zum Übergang in die offene Extensionsstudie dargestellt:</p> <p>Tabelle 13: Ergebnisse für den Übergang in die offene Extensionsstudie</p> <table border="1" data-bbox="293 730 1167 884"> <thead> <tr> <th></th> <th>Bimekizumab N = 339 n (%)</th> <th>Adalimumab N = 108 n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Übergang in die offene Extensionsstudie</td> <td>304 (89,7)</td> <td>96 (88,9)</td> </tr> <tr> <td>Kein Übergang in die offene Extensionsstudie</td> <td>35 (10,3)</td> <td>12 (11,1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>In der vorgelegten Teilpopulation gingen im Bimekizumab-Arm 304 / 339 (89,7 %) und im Adalimumab-Arm 96 / 108 (88,9 %) in die offene Extensionsstudie über (Tabelle 13) (8).</p>		Bimekizumab N = 339 n (%)	Adalimumab N = 108 n (%)	Übergang in die offene Extensionsstudie	304 (89,7)	96 (88,9)	Kein Übergang in die offene Extensionsstudie	35 (10,3)	12 (11,1)	
	Bimekizumab N = 339 n (%)	Adalimumab N = 108 n (%)									
Übergang in die offene Extensionsstudie	304 (89,7)	96 (88,9)									
Kein Übergang in die offene Extensionsstudie	35 (10,3)	12 (11,1)									

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.13, Zeile 5 ff bis S. II.14 Zeile 30	<p>Kosten der Therapie <u>Erhöhtes Durchschnittsgewicht bei PsA-Patientinnen und Patienten:</u> Anmerkung: Nutzenbewertung IQWiG: <i>Infliximab:</i> <i>„Für die Berechnung des Verbrauchs von Infliximab veranschlagt der pU 85,7 kg als durchschnittliches Körpergewicht einer Patientin bzw. eines Patienten mit Psoriasis-Arthritis. Bei Veranschlagung eines durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen von 77,7 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 ergibt sich ein entsprechend niedrigerer Verbrauch.“</i> <i>Golimumab und Ustekinumab:</i> <i>„Für Golimumab und Ustekinumab setzt der pU einen Verbrauch sowohl für Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht von ≤ 100 kg (Dosis von 50 mg bzw. 45 mg) als auch für Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht > 100 kg (Dosiserhöhung auf 100 mg bzw. 90 mg) an. Unter Zugrundelegung eines durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen von 77,7 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 erfolgt die Bewertung der</i></p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Kostenangaben zu diesen beiden Wirkstoffen basierend auf den Dosierungsangaben in den Fachinformationen ausschließlich für ein Körpergewicht von ≤ 100 kg. Die obere Grenze der vom pU angegebenen Arzneimittelkosten entfällt daher für Golimumab. Für Ustekinumab ergeben sich hieraus keine Konsequenzen für die Bewertung der Arzneimittelkosten.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Angaben des pU zum Verbrauch von Infliximab sind plausibel. Das durchschnittliche Körpergewicht von 85,7 kg erwachsener PsA-Patientinnen und Patienten sollte bei der Bestimmung des Verbrauchs von Infliximab zur sachgerechten Ermittlung der Jahrestherapiekosten herangezogen werden. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Golimumab sollten ebenfalls Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von > 100 kg berücksichtigt werden, da sie von einer höheren Dosis profitieren.</p> <p>Stellungnahme UCB: Die UCB Pharma GmbH ist der Auffassung, dass keine Überschätzung des Verbrauchs von Infliximab im Nutzendossier zu Bimekizumab vorliegt. Für die Berechnung des gewichtsabhängigen Verbrauchs von Infliximab pro Gabe und pro Behandlungsjahr wurde ein Durchschnittsgewicht von 85,7 kg zugrunde gelegt. Diese Annahme stützt sich auf Angaben aus Studien und spiegelt das</p>	<p>Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mittlere Körpergewicht der eingeschlossenen PsA-Patientinnen und Patienten wider (3, 6, 7, 17). Zudem zählt Adipositas zu einer der häufigsten Komorbiditäten der PsA (18). Das IQWiG stützt sich in der Nutzenbewertung gemäß der aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 auf ein durchschnittliches Körpergewicht von 77,7 kg (19). Dadurch gelangt das IQWiG in der Nutzenbewertung zu einem geringeren Verbrauch als die UCB Pharma GmbH. Da die Daten des Mikrozensus keine krankheitsspezifischen Charakteristika berücksichtigen, ist die UCB Pharma GmbH der Ansicht, dass das durchschnittliche Gewicht von erwachsenen PsA-Patientinnen und Patienten die genauere Abschätzung des erforderlichen Verbrauchs ermöglicht und für die Bestimmung des gewichtsabhängigen Verbrauchs an Infliximab zu bevorzugen ist.</p> <p>Basierend auf Angaben aus klinischen Studien wird ersichtlich, dass Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine monatliche Dosis von 50 mg Golimumab von einer langfristigen Dosiserhöhung auf 100 mg profitieren (20, 21). Zudem wird aus der Fachinformation von Golimumab deutlich, dass für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von > 100 kg eine Dosiserhöhung auf 100 mg bei unzureichendem Ansprechen erwogen werden kann (22, 23). In der Studie BE OPTIMAL lag das Körpergewicht der Patientinnen und Patienten bei 16,5 % (Bimekizumab) bzw. 16,7 % (Adalimumab) bei > 100 kg (vgl.</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Modul 4C, S. 143, Tabelle 4-44). Diese Angaben stimmen mit den Annahmen aus dem Secukinumab-Verfahren zur PsA überein, bei dem angenommen wurde, dass durchschnittlich 17 % aller mit Golimumab behandelten PsA-Patientinnen und -Patienten eine Dosis von 100 mg einnehmen (24). GKV-Verordnungsdaten für das Jahr 2022 (Quelle: Insight Health) stützen dieses Bild: Es entfallen 20,6 % der Golimumab-Verordnungen auf die 100 mg-Dosierung (25).</p> <p>Nach Ansicht der UCB Pharma GmbH sollten bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten von Golimumab auch die Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, die ein höheres Körpergewicht als 100 kg aufweisen und möglicherweise von einer höheren Dosis profitieren.</p> <p><u>Nicht-Berücksichtigung des Herstellerrabattes bei Festbeträgen:</u></p> <p>Anmerkung: Nutzenbewertung IQWiG: <i>„Für Adalimumab, Etanercept und Infliximab ergeben sich bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts, der auf Grundlage des Festbetrags berechnet wurde, niedrigere Kosten als vom pU angegeben.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Herstellerrabatt ist bei der Herleitung der Jahrestherapiekosten für Adalimumab, Etanercept und Infliximab nicht zu berücksichtigen.</p> <p>Stellungnahme UCB: Für die Wirkstoffe Adalimumab, Etanercept und Infliximab bestehen Festbeträge der Stufe 1 (Infliximab) und Stufe 2 (Adalimumab, Etanercept) (26, 27). Für Arzneimittel unter Festbetragsregelung fällt gemäß § 130a Abs. 3 SGB V kein Herstellerrabatt für patentgeschützte Präparate an; ein Rabatt für nicht mehr patentgeschützte Präparate fällt ebenfalls nicht an, da Biosimilars per Definition nicht mit Generika gleichzusetzen sind. Eine pauschalisierte Einberechnung der Herstellerabschläge ist vorliegend nicht sachgerecht, da der Herstellerabschlag zu Unrecht berechnet werden würde.</p> <p>Aus Sicht der UCB Pharma GmbH liegt keine Überschätzung der Arzneimittelkosten vor, daher sollte der Herstellerrabatt bei der Herleitung der Jahrestherapiekosten für Adalimumab, Etanercept und Infliximab nicht fiktiv berücksichtigt werden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. UCB Pharma S.A. Fachinformation Bimzelx® 160 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen (Stand 06/2023). 2023.
2. Ritchlin C, Coates L, McInnes I, Mease P, Merola J, Tanaka Y, et al. Bimekizumab Treatment in Biologic DMARD-Naïve Patients with Active Psoriatic Arthritis: 52-Week Efficacy and Safety Results from a Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Active Reference Study. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74 (suppl 9).
3. McInnes IB, Asahina A, Coates LC, Landewe R, Merola JF, Ritchlin CT, et al. Bimekizumab in patients with psoriatic arthritis, naive to biologic treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE OPTIMAL). *Lancet.* 2022.
4. UCB Biopharma SRL. Clinical Study Report PA0010. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Active-Reference (Adalimumab) Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bimekizumab in the Treatment of Study Participants with Active Psoriatic Arthritis. 2022.
5. UCB Biopharma SRL. Clinical Study Report PA0011. A Multicenter, Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bimekizumab in the Treatment of Subjects with Active Psoriatic Arthritis. 2022.
6. Coates LC, McInnes IB, Merola JF, Warren RB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Safety and Efficacy of Bimekizumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis: 3-Year Results from a Phase 2b Randomized Controlled Trial and its Open-Label Extension Study. *Arthritis Rheumatol.* 2022.
7. Mease PJ, Asahina A, Gladman DD, Tanaka Y, Tillett W, Ink B, et al. Effect of bimekizumab on symptoms and impact of disease in patients with psoriatic arthritis over 3 years: results from BE ACTIVE. *Rheumatology (Oxford).* 2022.
8. UCB Pharma GmbH. Zusatzauswertungen für die Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Bimekizumab (Psoriasis-Arthritis). 2023.
9. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Annals of the rheumatic diseases.* 2020;79(6):700-712.
10. Coates LC, Soriano ER, Corp N, Bertheussen H, Callis Duffin K, Campanholo CB, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(8):465-479.
11. EbbV LLC. Summary of Product Characteristics - Adalimumab (Stand 03/2023): 2023. Aufgerufen am: 18.10.2023. Verfügbar unter: [https://www.abbvie.ru/content/dam/abbvie-dotcom/ru/documents/02001-SmPC\(1440041731\).pdf](https://www.abbvie.ru/content/dam/abbvie-dotcom/ru/documents/02001-SmPC(1440041731).pdf).
12. UCB Biopharma SRL. Clinical Study Protocol PA0010 (Amendment 2). A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, ACTIVE REFERENCE (ADALIMUMAB) STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF

- BIMEKIZUMAB IN THE TREATMENT OF SUBJECTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS. 2021.
13. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen (Stand 06/2021). 2021.
 14. Nast A, Altenburg A, Augustin M, Boehncke W-H, Härle P, Klaus J, et al. Deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, adaptiert von EuroGuiDerm. J Dtsch Dermatol Ges. 2021.
 15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bimekizumab (Plaque-Psoriasis). 2022.
 16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis). 2018.
 17. Merola JF, Landewe R, McInnes IB, Mease PJ, Ritchlin CT, Tanaka Y, et al. Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor-alpha inhibitors: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE COMPLETE). Lancet. 2023;401(10370):38-48.
 18. Gupta S, Syrimi Z, Hughes DM, Zhao SS. Comorbidities in psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. Rheumatology international. 2021;41(2):275-284.
 19. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021: 2023. Aufgerufen am: 20.10.2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>.
 20. Lyu R, Govoni M, Ding Q, Black CM, Kachroo S, Fan T, et al. Treatment persistence among patients with rheumatoid disease (RA, AS, PsA) treated with subcutaneous biologics in Germany. Rheumatology international. 2016;36(1):143-153.
 21. Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, Krueger GG, Gladman D, Gomez-Reino J, et al. Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. Arthritis Rheum. 2009;60(4):976-986.
 22. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi® 50 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Stand 05/2023). 2023.
 23. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi® 100 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Stand 05/2023). 2023.
 24. Novartis Pharma GmbH. Modul 3B. Secukinumab (Cosentyx®). 2020.

25. INSIGHT Health GmbH. GKV-Abrechnungsdaten (NVI-KT), ICH-GALAXY^{NG}, Version: 4.33.6D32 (Stand: 08/2023): 2023. Aufgerufen am: 20.10.2023. Verfügbar unter: <https://portal.insight-health.de/#/auth>.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Infliximab, Gruppe 1, in Stufe 1 nach § 35 Abs. 1 SGB V. 2017.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) und Anlage X (Vergleichsgrößenaktualisierung) – TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1, in Stufe 2. 2020.

5.2 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	18.10.2023
Stellungnahme zu	Bimekizumab (Bimzelx®) bei Psoriasis-Arthritis (IQWiG-Berichte – Nr. 1637, Dossierbewertung A23-60, Version 1.0, 27.09.2023)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstrasse 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Bimekizumab (Bimzelx®) allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben [1].</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfolgte am 02.10.2023 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [2].</p> <p>Bristol Myers Squibb (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Bimekizumab Stellung zu nehmen. Der Wirkstoff Abatacept (Orencia®) ist neben der Behandlung der rheumatoiden Arthritis seit dem 23.06.2017 auch für die Behandlung von Psoriasis-Arthritis (PsA) bei Erwachsenen zugelassen [3]. Daher betrifft die Zulassung und Dossierbewertung von Bimekizumab auch BMS.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG -II.13-	<p>Körpergewicht von Psoriasis-Arthritis-Patienten</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Der Verbrauch von Infliximab, Golimumab und Ustekinumab richtet sich nach dem Körpergewicht [4-6]. Der pharmazeutische Unternehmer berechnet den Verbrauch von Infliximab in Abhängigkeit des durchschnittlichen Körpergewichts von Psoriasis-Arthritis-Patienten (85 kg), während das IQWiG das durchschnittliche Körpergewicht der deutschen Allgemeinbevölkerung (77 kg) aus dem Mikrozensus des statistischen Bundesamtes für die Bewertung heranzieht.</p> <p>Stellungnahme BMS:</p> <p>Der Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes ist die größte jährliche Haushaltsbefragung der amtlichen Statistik in Deutschland. Die Befragung ist nicht auf eine bestimmte Patientenpopulation gerichtet, sondern soll für die Gesamtbevölkerung in Deutschland repräsentative Ergebnisse zu verschiedenen Fragestellungen liefern [7]. Adipositas ist eine der häufigsten Komorbiditäten der Psoriasis-Arthritis [8]. Da der Medikamentenverbrauch abhängig vom Körpergewicht berechnet wird, führen Annahmen zum durchschnittlichen Körpergewicht von</p>	<p>Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erwachsenen aus dem Mikrozensus zu einer Unterschätzung des realen Medikamentenverbrauchs bei Psoriasis-Arthritis-Patienten.</p> <p>Aus Sicht von BMS sollte zur Abbildung des in der Realität anfallenden Versorgungsbedarfs und der die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten, das durchschnittliche Gewicht von erwachsenen Psoriasis-Arthritis-Patienten und nicht das Durchschnittsgewicht der deutschen Allgemeinbevölkerung zur Berechnung des prognostizierten Medikamentenverbrauchs herangezogen werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Würdigung und Verwendung des durchschnittlichen Körpergewichts von erwachsenen Psoriasis-Arthritis-Patienten bei der Bestimmung des Verbrauchs zur Ermittlung sachgerechter Jahrestherapiekosten.</p>	

Literaturverzeichnis

1. UCB Pharma GmbH (2021): Fachinformation für Bimzelx® 160 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen, online verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023466> [zuletzt aufgerufen am 17.10.2023].
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2023): Bimekizumab (Psoriasis Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, online verfügbar unter: www.g-ba.de/downloads/92-975-6808/2023-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Bimekizumab_D-948.pdf [zuletzt aufgerufen am 17.10.2023].
3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (2019): Fachinformation ORENCIA® 125 mg Injektionslösung im Fertigpen, online verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020673> [zuletzt aufgerufen am 17.10.2023].
4. Celltrion (2022): Fachinformation für Remsima® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, online verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020569> [zuletzt aufgerufen am 17.10.2023].
5. MSD (2023): Fachinformation für Simponi® 100 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze, online verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021428> [zuletzt aufgerufen am 17.10.2023].
6. Janssen (2023): Fachinformation für STELARA® 45 mg/-90 mg Injektionslösung in einem Fertigpen, online verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/024130> [zuletzt aufgerufen am 17.10.2023].
7. Statistisches Bundesamt (2021): Was ist der Mikrozensus? Destatis, online verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Haushalte-Familien/Methoden/mikrozensus.html> [zuletzt aufgerufen am 17.10.2023].
8. Gupta, S., Syrimi, Z., Hughes, D.M. et al. Comorbidities in psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. Rheumatol Int 41, 275–284 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00296-020-04775-2>.

5.3 Stellungnahme der LEO Pharma GmbH

Datum	20. Oktober 2023
Stellungnahme zu	Bimekizumab (Bimzelx®) - Psoriasis Arthritis
Stellungnahme von	LEO Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bimekizumab (Bimzelx[®], 160 mg Injektionslösung) wird gemäß erweiterter Zulassung angewendet zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Bimekizumab kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.</p> <p>Nach Veröffentlichung der Dossierbewertung des IQWiG (Bimekizumab, Anwendungsgebiet Psoriasis Arthritis) möchte LEO Pharma diesbezüglich Stellung nehmen. LEO Pharma vertreibt aktuell keinen Wirkstoff mit einer Zulassung im Anwendungsgebiet, erwägt aber den Wirkstoff Brodalumab (Handelsname: Kyntheum[®], angezeigt für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, für die eine systemische Therapie in Frage kommt) in diese Richtung weiterzuentwickeln.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: LEO Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.24, 32	<p>Nach Auffassung von LEO Pharma sollte bei der Erhebung des PASI und mNAPSI die gesamte Population berücksichtigt werden, unabhängig von der Krankheitsaktivität.</p> <p>Der PASI wurde für Patienten erhoben, bei denen zu Baseline $\geq 3\%$ der Körperoberfläche von Psoriasis betroffen war ($BSA \geq 3\%$). Der mNAPSI wurde für Patienten erhoben, die zu Baseline eine Nagelpsoriasis hatten ($mNAPSI > 0$).</p> <p>Eine Selektion zu Studienbeginn mittelt $BSA \geq 3\%$ und einem $mNAPSI > 0$ suggeriert eine fehlende klinische Relevanz. Hier sollten unabhängig von Baseline-Charakteristika alle Patienten in die Auswertung eingeschlossen werden, da grundsätzlich auch eine Verschlechterung des Hautbefundes berücksichtigt werden muss. Diese potenzielle Verschlechterung kann und muss bei allen Patienten (auch bei $PASI / BSA = 0$ zu Baseline) beobachtet und analysiert werden.</p>	<p><i>Hautsymptomatik (Psoriasis Area and Severity Index (PASI))</i></p> <p>Der Endpunkt wurde im Studienverlauf ausschließlich bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis auf $\geq 3\%$ der Körperoberfläche zu Baseline erhoben. In die Auswertungen zum PASI (PASI100, PASI90 und PASI75) gingen nur 49% der relevanten Teilpopulation ein. Dieses Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist nicht sachgerecht.</p> <p><i>modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI)</i></p> <p>Der Endpunkt wurde im Studienverlauf ausschließlich bei Patientinnen und Patienten erhoben, die zu Studienbeginn einen Wert > 0 hatten. In die Auswertungen zum mNAPSI gingen 44,7 % der relevanten Teilpopulation nicht ein. Die Responderanalysen zu diesem Endpunkt sind daher – ebenso wie beim PASI – nicht für die Nutzenbewertung geeignet.</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	20. Oktober 2023
Stellungnahme zu	Bimekizumab / Bimzelx®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die frühe Nutzenbewertung von Bimekizumab in der Psoriasis-Arthritis legt der Hersteller zur Beantwortung der Fragestellung 1 Analysen einer relevanten Teilpopulation aus der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie BE OPTIMAL gegenüber einer vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab) vor.</p> <p>Trotz der unmittelbaren Relevanz dieser Ergebnisse schließt das IQWiG die dargestellte Teilpopulation als für die Nutzenbewertung nicht geeignet aus. Sein Vorgehen begründet es damit, dass nicht für mindestens 80 % der Patientinnen und Patienten sichergestellt ist, dass sie auf eine Vortherapie mit einem konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (eng.: <i>conventional synthetic disease modifying antirheumatic drug</i>, csDMARD) unzureichend angesprochen haben bzw. dass eine Unverträglichkeit vorliegt (Fragestellung 1). Darüber hinaus kritisiert es zusätzlich den teilweise nicht zulassungskonformen Einsatz der als Begleittherapie zu Bimekizumab bzw. Adalimumab angewendeten csDMARDs, obwohl hier in beiden Studienarmen das 80 %-Kriterium des IQWiG erfüllt ist.</p> <p>Das IQWiG hält im Methodenpapier 7.0 in Abschnitt 9.1.1. fest, dass <i>„Unabhängig vom Erfüllungsgrad (mindestens 80 %, weniger als 80 %) können Situationen vorliegen, in denen geeignete Informationen über eine Effektmodifikation durch das betreffende Einschlusskriterium (Population bzw. Interventionen) vorhanden sind. In diesen Situationen muss über die Berücksichtigung der Studie anhand der Stärke der Effektmodifikation und dem Anteil der Patientinnen und Patienten, die das Einschlusskriterium nicht erfüllen bzw. dem Grad der Abweichung der Interventionen entschieden werden.“</i> (IQWiG 2023)</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine differenzierte Auseinandersetzung des IQWiG mit der Stärke der kritisierten möglichen Effektmodifikationen, wie eigentlich im Methodenpapier vorgesehen, findet in der vorliegenden Nutzenbewertung jedoch nicht statt.</p> <p>Die immer häufigere pauschale Anwendung der arbiträren 80/20-Regelung des IQWiG zum Ein- bzw. Ausschluss von relevanten klinischen Studien bzw. Evidenz ist aus Sicht Amgens nicht zielführend und kann den ungerechtfertigten Ausschluss relevanter Daten zur Folge haben.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

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

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023. Allgemeine Methoden - Version 7.0 vom 19.09.2023. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf, abgerufen am: 20.10.2023.

5.5 Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Datum	23. Oktober 2023
Stellungnahme zu	Bimekizumab (Bimzelx®)
Stellungnahme von	Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG Potsdamer Str. 125 10783 Berlin Deutschland

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 02. Oktober 2023 die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V für den Wirkstoff Bimekizumab (Bimzelx®) in dem Anwendungsgebiet „Bimekizumab wird allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA) angewendet, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.“ veröffentlicht.</p> <p>Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG (nachfolgend Takeda) arbeitet an der Entwicklung eines Arzneimittels zur Behandlung von Patienten mit Psoriasis Arthritis und ist somit gemäß 5. Kapitel §19 Absatz 1 Satz 1 VerfO als betroffener pharmazeutischer Unternehmer zur schriftlichen Stellungnahme berechtigt.</p> <p>Von diesem Recht macht Takeda Gebrauch und nimmt nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG für den Wirkstoff Bimekizumab.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I. 8-9	<p><u>IQWiG:</u></p> <p>Unzureichendes Ansprechen auf eine Vortherapie mit einem csDMARD</p> <p>Der pU macht keine konkreten Angaben, wie er ein unzureichendes Ansprechen definiert. In der Studie BE OPTIMAL waren ca. 80 % der vorgelegten Teilpopulation in beiden Studienarmen vor Einschluss in die Studie nur mit 1 csDMARD vorbehandelt. Da der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer begleitenden csDMARD-Therapie zu Baseline jeweils bei ca. 90 % lag, ist davon auszugehen, dass die meisten ihre einzige bisherige Therapie zu diesem Zeitpunkt fortführten. Zur Einschätzung, ob die Patientinnen und Patienten mit nur 1 csDMARD-Vortherapie, die zu Baseline fortgeführt wurde, unzureichend angesprochen haben, ist die Dauer der Vorbehandlung mit einem csDMARD von Bedeutung, da Leitlinien ab einer Behandlungsdauer von 12 Wochen bis 6 Monaten bei unzureichendem Ansprechen eine Therapieeskalation empfehlen. Der pU macht keine Angaben zur Dauer der Vorbehandlung, jedoch lässt sich aufgrund der Einschlusskriterien für einen Teil dieser Patientinnen und Patienten eine Mindestdauer der Behandlung ableiten. Die parallele Gabe von Methotrexat war nur erlaubt, wenn diese mindestens 12 Wochen vor Baseline begonnen worden und seit mindestens 8 Wochen vor</p>	

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Randomisierung in stabiler Dosierung erfolgt war. Insgesamt 74,7 % der Patientinnen und Patienten erhielten Methotrexat zu Baseline und hatten somit eine mindestens 12-wöchige Vorbehandlung mit einem csDMARD. Basierend auf den Leitlinienempfehlungen entsprechen 12 Wochen der Mindestbehandlungsdauer, ab der bei unzureichendem Ansprechen gemäß Leitlinienempfehlung eine Eskalation der Therapie durchgeführt werden kann. Es ist jedoch unklar, ob die Therapiedauer mit 12 Wochen bei allen Patientinnen und Patienten tatsächlich schon lang genug war, um ein fehlendes Therapieansprechen feststellen zu können.</p> <p><u>Anmerkung Takeda:</u></p> <p>Takeda teilt die Einschätzung des IQWiGs bzgl. des unzureichenden Ansprechens auf vorige csDMARDs nicht. Die Argumentation in der Nutzenbewertung ist in wesentlichen Teilen nicht nachvollziehbar.</p> <p>In der Nutzenbewertung wird darauf verwiesen, dass die Leitlinien ab einer Behandlungsdauer von mindestens 12 Wochen bei unzureichendem Ansprechen zur Therapieeskalation raten. Das IQWiG legt auch dar, dass gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien der Großteil der Patienten schon mindestens 12 Wochen vor Studieneinschluss Methotrexat erhielten. Dennoch wird bezweifelt, dass die Behandlungsdauer hiermit ausreichend sei.</p>	<p>Durch die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Angaben konnte der pharmazeutische Unternehmer plausibilisieren, dass insgesamt mindestens 80 % der vorgelegten Teilpopulation sowohl unzureichend auf eine vorangegangene csDMARD-Therapie angesprochen oder diese nicht vertragen haben als auch zulassungskonform in Monotherapie oder in Kombination mit csDMARDs behandelt wurden. Die Teilpopulation wird deshalb für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Takeda stellt fest, dass gemäß Leitlinien 12 Wochen als eine Mindestbehandlungsdauer aufzufassen sind, die gemäß Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt wird. 12 Wochen Behandlungsdauer mit einem csDMARD sind also als ein <u>hinreichendes</u> Kriterium anzuerkennen, auch wenn Ärzte eine Eskalation zu einem späteren Zeitpunkt einleiten können. In der klinischen Praxis kann ein Arzt jedoch nicht effektiv abschätzen, ob manche Patienten ohne Ansprechen zu Woche 12 in den folgenden 12 Wochen noch ein Ansprechen entwickeln. Es ist daher zulässig bereits zu Woche 12 alle Patienten in der Therapie zu eskalieren, sofern noch kein Ansprechen auf csDMARDs vorliegt.</p> <p>Zudem ist darauf hinzuweisen, dass die Ein- und Ausschlusskriterien auf eine Behandlungsdauer mit Methotrexat von <u>mindestens</u> 12 Wochen vor Studieneinschluss bestehen. Daher ist davon auszugehen, dass viele Patienten, die im Vorfeld Methotrexat einnahmen, dies länger als 12 Wochen taten. Da in einer klinischen Studie immer eine gewisse Standardisierung erfolgen muss, wurde mit den 12 Wochen als Mindestdauer der leitlinienkonformen Behandlung in der klinischen Praxis Rechnung getragen. Des Weiteren musste bei Studieneinschluss eine aktive Erkrankung gemäß CASPAR-Kriterien und jeweils ein Swollen/Tender Joint Count ≥ 3 vorliegen, was wiederum das unzureichende Ansprechen auf Methotrexat bestätigt.</p>	

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anhand der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (UCB Pharma GmbH) ist folglich davon auszugehen, dass der Großteil der Patienten (mindestens 74,7 %) ein unzureichendes Ansprechen auf csDMARDs (Methotrexat) aufweist. Da insgesamt etwa 90% der Patienten zu Studienbeginn eine DMARD-Therapie aufweisen und auch für das csDMARD Leflunomid das Einschlusskriterium von mindestens 12 Wochen-Vorthherapie greift, ist für die Studienpopulation hinreichend sichergestellt, dass ein unzureichendes Ansprechen auf csDMARDs vorlag. Die im Dossier dargelegten vergleichenden Daten sind daher zur Bestimmung des Ausmaßes eines potenziellen Zusatznutzens geeignet.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Es ist hinreichend nachvollziehbar, dass ein unzureichendes Ansprechen auf eine Vorthherapie mit einem csDMARD für die Analysepopulation vorliegt.</p>	

5.6 Stellungnahme des vfa

Datum	23.10.2023
Stellungnahme zu	Bimekizumab (Bimzelx)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Oktober 2023 eine Nutzenbewertung zu Bimekizumab (Bimzelx) von UCB Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Bimekizumab im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen allein oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA), die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA in zwei Patient:innengruppen: (A) Patient:innen, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben und (B) Patient:innen, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Für beide Teilfragestellungen sieht das IQWiG einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Der Hersteller beansprucht hingegen einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für (A).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen</p>	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. <p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und</p> <ol style="list-style-type: none">4. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,5. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder6. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. <p>Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.</p> <p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Benennung der Arzneimittelkombinationen weiterhin fehleranfällig und medizinisch nicht sachgerecht</p> <p>Seit dem Inkrafttreten des GKV-FinStG enthielten die G-BA-Beschlüsse nach Vorgabe des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V Aussagen zu Kombinationstherapien. Dieses Vorgehen hat der G-BA inzwischen mehrfach innerhalb eines Jahres angepasst. Zuletzt wieder im Herbst 2023, nachdem sich zuvor in der Praxis eklatante Mängel aufgezeigt haben. Doch auch nach dieser Anpassung bleibt die Benennung von Kombinationsarzneimittel fehleranfällig und in Teilen medizinisch abwegig. Auch weiterhin wird der Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht überprüft. Dies führt zu fiktiven Kombinationen, die als medizinisch abwegig zu bezeichnen sind und teils der Zulassung widersprechen. Als Beispiel seien hier angebliche Kombination von zwei Wirkstoffen gleicher Klasse bei Diabetes Mellitus Typ 2 aufzuführen. Auch die gesetzliche Möglichkeit einer Befreiung (für Kombinationen mit einem mindestens beträchtlichen Zusatznutzen) wird inkonsistent umgesetzt und damit in Teilen ausgehebelt. So werden manche Kombinationen trotz des beträchtlichen Zusatznutzens weiterhin vom G-BA benannt. Andere Kombinationen werden benannt, obwohl die Arzneimittel in Deutschland (noch) gar nicht verfügbar sind. Zudem werden bei der Benennung immer noch explizite Warnhinweise für Kombinationen übersehen (wie z.B. im Bereich der HIV-Therapien).</p>	<p>Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p> <p><u>Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels</u></p> <p>Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.</p> <p>Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.</p> <p>Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.</p> <p>Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.</p> <p>Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p> <p>Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird. <p><u>Kombinationspartner</u></p> <p>Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.</p> <p>Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.</p> <p>Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.</p> <p>Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.</p> <p>Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.</p> <p>Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.</p> <p><u>Benennung</u></p> <p>Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.</p> <p>Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.</p> <p><u>Ausnahme von der Benennung</u></p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.</p> <p>Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.</p> <p><u>Rechtswirkungen der Benennung</u></p> <p>Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.</p> <p>Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

Literatur:

5.7 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Datum	<i>23. Oktober 2023</i>
Stellungnahme zu	<i>Bimekizumab</i>
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Nutzenbewertung von Bimekizumab in der Indikation Psoriasisarthritis</p> <p>Die Psoriasisarthritis (PsA) ist eine immun-vermittelte Systemerkrankung des Bewegungsapparates, die eine starke Assoziation zur Psoriasis der Haut (PsO) aufweist. Ca. 30% der PsO Patienten entwickeln im Krankheitsverlauf eine PsA, wobei die Inzidenzen je nach Literatur und Region schwanken.</p> <p>Das klinische Erscheinungsbild der PsA ist sehr heterogen und kann von einer peripheren Arthritis, Enthesitis, Daktylitis, einem axialen Befall sowie Haut-/ Nagelveränderungen bis hin zu extraartikulären Manifestationen, wie Uveitis und CED reichen. Neben einem möglichen erosiven Verlauf der PsA sind wichtige mittel- und langfristige systemische Folgen der PsA assoziierte Komorbiditäten wie kardiovaskuläre Erkrankungen und Depression, sowie Osteoporose, die zu einem erhöhten Frakturrisiko führt (1). Das Therapiemanagement der PsA sieht zur Therapieauswahl eine Abwägung von klinischem Manifestationsmuster mit begleitenden Faktoren für assoziierte Erkrankungen und Komorbiditäten vor.</p> <p>Verschiedene Empfehlungen stehen in Form von Leitlinien zur evidenzbasierten Auswahl von Therapien zur Verfügung. Vor allem die Empfehlungen der „Group for Research and Assessment of Psoriasis and</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Psoriatic Arthritis“ (GRAPPA)-Gruppe (2) sowie der „European Alliance of Associations for Rheumatology“ (EULAR) (3) finden breite Anwendung und Konsens, zumal eine deutsche Leitlinie bislang fehlt. Beide aktuell verfügbaren internationalen Therapieempfehlungen basieren auf einer systematischen Literaturrecherche und der im Konsensus festgelegten Wirkstärke von Medikamenten auf die einzelnen Manifestationen.</p> <p>Allerdings stellt dies bei der PsA insofern eine Besonderheit dar, als primäre Endpunkte von randomisierten klinischen Studien meist nicht alle Manifestationen adressieren und so ausschließlich Subgruppenanalysen für die Bewertung einfließen können. Zudem wurde die PsA in der Vergangenheit lange als eine mit der Rheumatoiden Arthritis (RA) vergleichbare, oft milder verlaufende Form dieser Erkrankung eingeordnet. Erst in den letzten Jahren konnte durch weitreichende pathophysiologische Untersuchungen die Eigenständigkeit dieses Krankheitsbildes mit fundamentalen Unterschieden zur RA dargelegt werden, die entsprechend auch eines eigenen Therapiemanagements bedarf. Trotzdem spiegelt sich dieser Vergleich weiterhin in der Nutzung von Outcome Parametern, zum Beispiel zur Zulassung von innovativen Therapien wider, auch, wenn dies nicht immer der Behandlungsrealität im Management der PsA entspricht.</p> <p>In Deutschland zugelassene Therapien für die PsA umfassen neben dem Erstlinieneinsatz von Nicht-Steroidalen Antirheumatika (NSAR),</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>konventionelle synthetische Antirheumatika (csDMARDs; conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs), biological DMARDs (bDMARDs) und Target-spezifische DMARDs (tsDMARDs; target-specific).</p> <p>Zu beachten ist, dass verschiedene Domänen der PsA unterschiedlich gut auf verschiedene Medikamente ansprechen. Daher ist die Festlegung eines Therapieziels zur Therapieanpassung im Therapiemanagement notwendig. Im Sinne dieses „Treat to Target“ (T2T) Ansatzes wird z.B. die sogenannte minimale Krankheitsaktivität (MDA), welche alle Domänen der PsA erfasst, als spezifisches Outcome Kriterium genutzt, um der Heterogenität des Krankheitsbildes gerecht zu werden (4) (5). Dieses T2T-Prinzip besagt, dass nach Beginn einer DMARD-Therapie das Therapieansprechen zum einen nach 3 Monaten durch eine 50% Reduktion der Symptome definiert ist, zum anderen dann nach 6 Monaten eine Remission vorliegen sollte. Werden diese beiden Maßgaben nicht erreicht, sollte frühestmöglich eine Therapieadaptation erfolgen (4).</p> <p>Nutzenbewertung des IQWiG zu Bimekizumab in der Psoriasis Arthritis</p> <p>In der Nutzenbewertung zu Bimekizumab in der Psoriasis Arthritis vom 27.09.2023 durch das IQWiG werden zwei Fragestellungen diskutiert: 1) Der Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Adalimumab bei Patienten mit csDMARD Vortherapie und unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit</p>	<p>Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse für die Teilpopulation mit mindestens einer vorangegangenen csDMARD-Therapie vor, für die er angibt, dass sie unzureichend auf eine csDMARD-Therapie angesprochen oder diese nicht vertragen hat. Die Teilpopulation umfasst 339 Patientinnen und Patienten im Bimekizumabarm und 108 Patientinnen und Patienten im Adalimumabarm. Durch die im Rahmen des</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(Biologika-naiv) und 2) der Zusatznutzen von Bimekizumab nach Biologika Vorthherapie (ohne Einschränkung auf ein Präparat).</p> <p>Wahl einer geeigneten Vergleichspopulation</p> <p>Für Fragestellung 1) wird die BE OPTIMAL Studie herangezogen. Die Studienpopulation der BE OPTIMAL Studie umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten mit seit mindestens 6 Monaten bestehender aktiver PsA (CASPAR Kriterien). Diese müssen bei Einschluss ≥ 3 druckschmerzhafte und ≥ 3 geschwollene Gelenke aufweisen im Sinne einer aktiven Arthritis. Zudem muss eine aktive Plaque Psoriasis nachweisbar sein bzw. diese dokumentiert in der Vorgeschichte vorgelegen haben. Die Patientinnen und Patienten sind Biologika-naiv. Die Dosierung von Bimekizumab erfolgt überwiegend gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Die Dosierung von Adalimumab entspricht der Zulassung. Eine begleitende Therapie mit NSAR, csDMARDs und oralen Kortikosteroiden ist während der Studienlaufzeit erlaubt. Bei Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen zu Woche 16 (primärer Endpunkt) konnte ab diesem Zeitpunkt die csDMARD Basistherapie angepasst werden (Rescuetherapie). Als primärer Endpunkt wurde das Ansprechen auf die Therapie entsprechend der Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) mit Verbesserung um mind. 50% zu Woche 16 (ACR50) festgelegt. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte erhoben.</p> <p>Der IQWiG-Bericht argumentiert im Wesentlichen auf Basis von drei Kritikpunkten, dass eine Darlegung des Zusatznutzens auf Grund einer unzureichenden Datenlage nicht gegeben sei: a) die Eignung der für Fragestellung 1) ausgewählten Teilpopulation sei unklar, b) eine Definition</p>	<p>Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Angaben konnte der pharmazeutische Unternehmer plausibilisieren, dass insgesamt mindestens 80 % der vorgelegten Teilpopulation sowohl unzureichend auf eine vorangegangene csDMARD-Therapie angesprochen oder diese nicht vertragen haben als auch zulassungskonform in Monotherapie oder in Kombination mit csDMARDs behandelt wurden. Die Teilpopulation wird deshalb für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zu „unzureichendem Ansprechen“ fehle und c) der Einsatz von csDMARDs sei teilweise nicht zulassungskonform.</p> <p>Diese Argumentation ist aus Sicht der DGRh inhaltlich nicht ganz korrekt und spiegelt auch nicht die Behandlungsrealität der Psoriasisarthritis wider. Dies wollen wir im Weiteren erläutern.</p> <p>a) Eignung der für Fragestellung 1 ausgewählten Teilpopulation</p> <p>Das IQWiG argumentiert hier, dass die Zulassung von Bimekizumab auf Patientinnen und Patienten beschränkt sei, die ein unzureichendes Ansprechen auf mindestens eine Therapie mit einem csDMARD hatten oder dieses nicht vertragen haben. Eine Vortherapie mit einem csDMARD stellt allerdings keine Voraussetzung für den Einschluss in die BE OPTIMAL Studie dar. Aus diesem Grund wird durch das pharmazeutische Unternehmen nur eine Teilpopulation der BE OPTIMAL Studie herangezogen, die die Patientinnen und Patienten umfasst, die mindestens eine csDMARD Vortherapie hatten und auf diese nicht angesprochen bzw. dieses nicht vertragen haben. Kritisiert wird, dass dies sowohl eine zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bestehende Therapie als auch eine vorher beendete Therapie mit csDMARDs einschließen.</p> <p>Die Argumentation des pharmazeutischen Unternehmens, eine repräsentative Teilpopulation für die Nutzenbewertung aus der Gesamtkohorte der BE OPTIMAL Studie herauszunehmen, ist nachvollziehbar. Diese Teilpopulation umfasst aber mehr als 80% der Patientinnen und Patienten der BE OPTIMAL Studie und ist daher unseres Erachtens repräsentativ. Der Punkt des heterogenen Kollektivs, das entweder bei Einschluss in die Studie eine csDMARD Therapie durchführe oder diese bereits im Vorfeld abgesetzt habe, spiegelt zudem die</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlungsrealität wieder. Dass eine begleitende Therapie mit Methotrexat nicht zu einer Verbesserung der Effektivität der Biologikatherapie führt, wurde erst kürzlich in verschiedenen Publikationen dargelegt (6) (7). Daher ist der Kritikpunkt des IQWiG hier für uns nicht nachvollziehbar. Vor allem, da die Zulassung sowohl die Therapie mit Bimekizumab in einer Monotherapie sowie in Kombinationstherapie umfasst.</p> <p>b) Definition für unzureichendes Ansprechen</p> <p>Das IQWiG kritisiert, das pharmazeutische Unternehmen mache keine konkreten Angaben zur Definition des unzureichenden Ansprechens. In der BE OPTIMAL waren ca. 80% der Teilpopulation in den beiden Studienarmen vor Einschluss in die Studie nur mit einem csDMARD vorbehandelt (s.o.). Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die bei Studieneinschluss und Baseline eine begleitende csDMARD Therapie durchführten, liege bei ca. 90%, so dass davon ausgegangen werde, dass der Großteil der Patientinnen und Patienten die Therapie mit csDMARDs fortsetzte. Zur Einschätzung, ob diese mit nur einer csDMARD Therapie vorbehandelten Patientinnen und Patienten unzureichend angesprochen haben, müsse die Dauer der Vorbehandlung herangezogen werden, da Leitlinien ab einer Behandlungsdauer von 12 Wochen bis 6 Monaten bei unzureichendem Ansprechen eine Therapieeskalation empfehlen. Das pharmazeutische Unternehmen mache allerdings keine Angaben zur Dauer der Vortherapie. Aus den Einschlusskriterien lasse sich ableiten, dass Patientinnen und Patienten Methotrexat mindestens 12 Wochen vor Baseline begonnen haben und diese Therapie 8 Wochen vor Randomisierung eine stabile Dosis aufweisen müsse. Entsprechend den Therapieempfehlungen entsprechen 12 Wochen der</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mindestbehandlungsdauer, ab der eine Eskalation der Therapie durchgeführt werden kann. Laut IQWiG sei allerdings unklar, ob die Therapiedauer mit 12 Wochen bei allen Patientinnen und Patienten tatsächlich schon lang genug war, um ein fehlendes Therapieansprechen feststellen zu können.</p> <p>Auch hier ist die Argumentation des IQWiG nicht vollumfänglich nachvollziehbar. Das unzureichende Ansprechen der Vortherapie ist durch die Ein- und Ausschlusskriterien definiert und umfasst eine Arthritis mit ≥ 3 druckschmerzhaften und ≥ 3 geschwollenen Gelenken, was einer moderaten bis schweren Krankheitsaktivität der PsA entspricht. Somit gibt es eine Definition des unzureichenden Ansprechens für das eingeschlossene Kollektiv. Zudem ist diese moderate bis schwere Krankheitsaktivität ein klarer Marker dafür, entsprechend des Treat to Target Prinzips (4) bereits früh, also ab der 12. Behandlungswoche eine Therapieeskalation durchzuführen, da dieses Level der Krankheitsaktivität für eine sogenannte primäre „lack of efficacy“ der Erstlinientherapie spricht und damit eine Verbesserung des inflammatorischen Status unwahrscheinlich ist.</p> <p>Weiterhin wird vom IQWiG diskutiert, dass ca. 10% der Patientinnen und Patienten eine vorangegangene csDMARD Therapie bereits vor Baseline abgesetzt haben. Das IQWiG fordert, dass die Gründe für das Absetzen durch das pharmazeutische Unternehmen dargelegt werden sollen, was bisher nicht erfolgt sei. Daher verbleibe eine Unsicherheit, ob und in welchem Umfang andere Gründe als ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit für den Therapieabbruch vorlagen.</p> <p>Hier stimmen wir dem IQWiG zu, dass eine Unsicherheit der Datenlage besteht, da Gründe für die Beendigung der csDMARD Therapien fehlen,</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die die Interpretation der Datenlage einfacher und transparenter gestalten würde.</p> <p>Auch das Einschlusskriterium „Eignung für eine Behandlung mit Adalimumab gemäß lokaler Zulassung“ sei laut IQWiG nicht geeignet, um sicherzustellen, dass mindestens 80% der Patientinnen und Patienten unzureichend auf eine vorangegangene csDMARD Therapie angesprochen oder diese nicht vertragen haben, da die lokale Zulassung nicht zwangsläufig diese Patientenpopulation, die im Rahmen der Zulassung von Bimekizumab bestehe, abdecke. Eine Darlegung der länderspezifischen Zuordnung der Patientinnen und Patienten durch das pharmazeutische Unternehmen fehle. Aufgrund dieser Punkte sei nicht sichergestellt, dass mindestens 80% der Patientinnen und Patienten in der vom pharmazeutischen Unternehmen vorgelegten Teilpopulation das Kriterium eines unzureichenden Ansprechens oder einer Unverträglichkeit erfülle.</p> <p>Auch hier sind die Kritikpunkte des IQWiG aus unserer Sicht nicht nachvollziehbar. Adalimumab wird entsprechend der klinischen Routine eingesetzt und mit der Wirksamkeit der Bimekizumab-Therapie verglichen. Gerade da die Therapieempfehlungen zur Behandlung der PsA auch eine Vortherapie mit NSAR als Erstlinientherapie erlauben (2), wird dies hier entsprechend des Behandlungsalltags für die Adalimumab Vergleichsgruppe abgebildet. Es ist hier gut nachvollziehbar, den Vergleich zur Behandlungsrealität herzustellen. Durch die Ein- und Ausschlusskriterien sowie Randomisierung wird hier trotzdem eine Standardisierung der Behandlungsgruppen für den direkten Vergleich entsprechend des Manifestationsmusters und der Krankheitsaktivität der PsA erreicht, so dass eine Vergleichbarkeit aus unserer Sicht gegeben ist.</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>c) Zulassungskonformität des Einsatzes von csDMARDs</p> <p>Bimekizumab ist gemäß Fachinformation als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat zugelassen. In der BE OPTIMAL Studie erhielten 85,5% der Patientinnen und Patienten eine Therapie entweder in Kombination mit Methotrexat oder als Monotherapie. Allerdings sei laut IQWiG Bericht die Anpassung der csDMARD Therapie im Studienverlauf als sogenannte Rescuetherapie sowie grundsätzlich die parallele Gabe von mehreren csDMARDs möglich gewesen. Damit sei nicht ausgeschlossen, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten, die begleitend zu Studienbeginn mit Methotrexat behandelt wurden, zusätzlich ein weiteres csDMARD erhielten, das nicht von der Zulassung umfasst werde. Entsprechend der dargelegten Zahlen liegt der Anteil der Patientinnen und Patienten mit zusätzlicher csDMARD Therapie bei 5,3%. Damit wurden weiterhin 80,2% der Patientinnen und Patienten der Studie zulassungskonform behandelt.</p> <p>Aus unserer Sicht ist mit >80% der Patientinnen und Patienten in den Vergleichsgruppen eine repräsentative Kohorte dargestellt, die für die Vergleichstherapie herangezogen werden kann. Auch, wenn die BE OPTIMAL Studie die Rescuetherapie mit csDMARD Eskalation zugelassen hat, wurde diese nur in einem geringen Teil der Patienten genutzt, so dass weiter >80% zum Vergleich der Therapien zur Verfügung stehen, also eine ausreichend große repräsentative Kohorte.</p> <p>Weiterhin diskutiert das IQWiG, der Einsatz von Adalimumab sei gemäß Fachinformation im Falle einer Kombinationsbehandlung mit einem csDMARD nicht auf Methotrexat beschränkt. Im Rahmen der BE OPTIMAL Studie sei eine Begleittherapie mit Sulfasalazin und Hydroxychloroquin</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erlaubt gewesen. Beide Substanzen sind nicht für die Therapie der PsA zugelassen. Die Begleittherapie mit Sulfasalazin betreffen 10,2% der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, eine Begleittherapie mit Hydroxychloroquin ist nicht durchgeführt worden.</p> <p>Auch wenn Sulfasalazin nicht für die Therapie der PsA zugelassen ist, besteht gerade für diese Substanz eine sehr gute Evidenzlage für die PsA Behandlung (8), die auch in den Therapieempfehlungen widerspiegelt wird. Allerdings zeigt sich nur eine mäßige Wirksamkeit auf die Arthritis bei robuster Evidenzlage, aber beschränkter Effektgröße. Daher hat Sulfasalazin seinen Stellenwert nur als Reservemedikament in der PsA Therapie in der Routinebehandlung z.B. bei Kinderwunsch oder anderen einschränkenden sozialen Faktoren. Daher ist auch hier der Einsatz von Sulfasalazin Behandlungsrealität mit guter Evidenzlage, auch, wenn das Präparat nie für die PsA zugelassen wurde. Trotzdem ist es nur ein geringer Anteil der Patienten, die die csDMARD Therapie mit Sulfasalazin erhalten, so dass auch hier die repräsentative Kohorte mit >80% gegeben ist, um einen Vergleich der Therapien zuzulassen.</p> <p>Wirksamkeit von Bimekizumab nach Biologikaversagen (Fragestellung 2)</p> <p>Das pharmazeutische Unternehmen hat zur Beurteilung der Nutzenbewertung kein Dossier zu Fragestellung 2 abgegeben.</p> <p>Das ist aus Sicht der DGRh bedauerlich, da die BE COMPLETE Studie (9) genau dieses Szenario untersucht hat und zeigen konnte, dass auch nach Biologika Vortherapie ein sehr gutes Ansprechen auf Haut- und Gelenkstatus in aktiver PsA erreicht werden konnte.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Patientenpopulation b) keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Bimekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, da keine relevante Studie identifiziert werden konnte.</p> <p>Bei der Zulassungsstudie BE COMPLETE handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, welche Bimekizumab gegenüber Placebo bei der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis, die auf eine Behandlung mit einem oder zwei TNF-alpha-Antagonisten unzureichend angesprochen oder</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Beurteilung der DGRh</p> <p>Aktuell besteht nach wie vor auch in der Behandlung der Psoriasisarthritis der Bedarf an wirksamen Therapien, da wir in vielen Fällen das Behandlungsziel der Remission oder der Minimal Disease Activity in PsA Patienten nicht erreichen. Zudem ist das Erreichen der Remission gerade in diesem sehr heterogenen Krankheitsbild durch die klinischen Facetten eingeschränkt. Gerade das Wirkprinzip der IL-17 Blockade, und für Bimekizumab der dualen Hemmung des IL-17A/F Rezeptors, ist zur Behandlung der PsA vielversprechend und hat gerade in der Behandlung der Hautmanifestation eine sehr gute Wirksamkeit gezeigt (10). Die DGRh schließt sich der Einschätzung des IQWiG zur Beurteilung des Zusatznutzens von Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab für Patientinnen und Patienten nach csDMARD Versagen nicht an. Die in der BE OPTIMAL gewählte Teilpopulation stellt aus Sicht der DGRh den Behandlungsalltag dar und ist daher ein realistisches Szenario für die Bewertung der Wirksamkeit der Therapie. Ein „unzureichendes Ansprechen“ ist entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien der Studie durch die Einschränkung auf eine moderate bis schwere Arthritis (≥ 3 druckschmerzhafte und ≥ 3 geschwollene Gelenke) nach mind. 12 wöchiger Methotrexat-Gabe (8 Wochen stabile Verabreichung) auch entsprechend des Treat-to-Target Ansatzes (mind. 50% Reduktion der Krankheitsaktivität zu Woche 12 und Remission zu Woche 24) gegeben. Die Zulassungskonformität der csDMARD Vor- und Begleittherapien spielt eine untergeordnete Rolle, da andere Substanzen neben Methotrexat nur in einem sehr geringen Anteil der Patientinnen und Patienten verabreicht wurden und z.B. für Sulfasalazin trotz fehlender Zulassung eine geeignete Evidenzlage für die Therapie der PsA nachweisbar ist. Somit ist die ausgewählte Vergleichspopulation mit einem Anteil $>80\%$ erreicht, um</p>	<p>diese nicht vertragen haben, vergleicht. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier wird diese Studie aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den Zusatznutzen zu bewerten und die Effektivität der Therapie zu belegen. Zu Fragestellung 2) (Versagen von Biologikavorthérapien) wurden leider vom pharmazeutischen Unternehmen keine Daten zur Verfügung gestellt, obwohl die BE COMPLETE Studie eine Effektivität von Bimekizumab nach Biologikaversagen belegt. Dies ist aus Sicht der DGRh bedauerlich.</p> <p>Die DGRh geht daher im Gegensatz zum IQWiG von einem belegten Zusatznutzen von Bimekizumab zur Behandlung der Psoriasisarthritis in den o.g. Indikationen aus.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGRh

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

Literaturverzeichnis

1. Schett G, Rahman P, Ritchlin C, McInnes IB, Elewaut D, Scher JU. Psoriatic arthritis from a mechanistic perspective. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(6):311-25.
2. Coates LC, Soriano ER, Corp N, Bertheussen H, Callis Duffin K, Campanholo CB, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(8):465-79.
3. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Annals of the rheumatic diseases.* 2020;79(6):700-12.
4. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Annals of the rheumatic diseases.* 2018;77(1):3-17.
5. Dures E, Shepperd S, Mukherjee S, Robson J, Vlaev I, Walsh N, Coates LC. Treat-to-target in PsA: methods and necessity. *RMD open.* 2020;6(1).
6. Koehm M, Rossmannith T, Foldenauer AC, Herrmann E, Brandt-Jürgens J, Burmester GR, et al. Methotrexate plus ustekinumab versus ustekinumab monotherapy in patients with active psoriatic arthritis (MUST): a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3b, non-inferiority trial. *The Lancet Rheumatology.* 2023;5(1):e14-e23.
7. Mease PJ, Gladman DD, Collier DH, Ritchlin CT, Helliwell PS, Liu L, et al. Etanercept and Methotrexate as Monotherapy or in Combination for Psoriatic Arthritis: Primary Results From a Randomized, Controlled Phase 3 Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019.
8. Acosta Felquer ML, Coates LC, Soriano ER, Ranza R, Espinoza LR, Helliwell PS, et al. Drug therapies for peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol.* 2014;41(11):2277-85.
9. Merola JF, Landewé R, McInnes IB, Mease PJ, Ritchlin CT, Tanaka Y, et al. Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor- α inhibitors: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE COMPLETE). *The Lancet.* 2023;401(10370):38-48.
10. Reich K, Warren RB, Lebwohl M, Gooderham M, Strober B, Langley RG, et al. Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. *The New England journal of medicine.* 2021;385(2):142-52.

5.8 Stellungnahme Professor Augustin, Dr. von Kiedrowski, Professor Thaçi

Datum	22.10.2023
Stellungnahme zu	Bimekizumab, PsA IQWiG Bericht A23-60
Stellungnahme von	<p>Prof. Dr. Matthias Augustin für Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) PsoNet e.V. – Regionale Psoriasisnetze in Deutschland Nationale Versorgungskonferenz Psoriasis Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen (IVDP), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und</p> <p>Dr. Ralph von Kiedrowski³ für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) ³Dermatologische Spezial– und Schwerpunkt-Praxis Selters und Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD e.V.) sowie</p> <p>Prof. Dr. Diamant Thaçi² Einzelsachverständiger des ²Institutes und Exzellenzzentrums für Entzündungsmedizin Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Professor Augustin, Dr. von Kiedrowski, Professor Thaçi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Psoriasis-Arthritis (PsA) ist aus dermatologischer Sicht eine äußerst versorgungsrelevante Erkrankung mit hohem Bedarf nach frühzeitiger Erkennung, interdisziplinärer Diagnosestellung, leitliniengerechter Therapie sowie sachgerechtem Langzeitmanagement^{1,2}. Die patientenzentrierte Versorgung ist essentiell und bedarf wiederum der fachübergreifenden Kooperation³.</p> <p>Aus Patientensicht führt die PsA zu starken Einbußen der Lebensqualität, die in Verbindung mit einem mittelschweren bis schweren Hautbefall (Psoriasis vulgaris) nochmals stärker ausgeprägt sind⁴. Das gehäufte Vorkommen von Komorbidität wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen und Depression ist durch Primär- und Sekundärdatenanalysen in Deutschland belegt^{5,6,10} und</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

1 Augustin M, Strömer K, Reusch M, Simon J, Radtke MA: Versorgung der Psoriasis in Deutschland: Fakten 2014. Hamburg: PsoNet - Regionale Psoriasisnetze in Deutschland 2014.

2 Langenbruch AK, Radtke MA, Krensel M, Jacobi A, Reich K, Augustin M: Nail Involvement as a Predictor of Concomitant Psoriatic Arthritis in Patients with Psoriasis. Br J Dermatol 2014; 171: 1123-1128.

3 Betteridge N, Boehncke WH, Bundy C, Gossec L, Gratacos J, Augustin M: Promoting Patient-centred Care in Psoriatic Arthritis: A Multidisciplinary European Perspective on Improving the Patient Experience. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015; [Epub]: DOI: 10.1111/jdv.13306

4 Augustin M, Krueger K, Radtke MA, Schwippl I, Reich K: Disease Severity, Quality of Life and Health Care in Plaque-Type Psoriasis: A Multicenter Prospective Cross-Sectional Study in Germany. Dermatology 2008; 216 (4): 366-372

5 Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M: Co-Morbidity and Age-Related Prevalence of Psoriasis – Analysis of Health Insurance Data in Germany. Acta Derm Venereol 2010; 90 (2): 147-151

6 Augustin M, Glaeske G, Radtke MA, Christophers E, Reich K, Schaefer I: Epidemiology and Comorbidity of Psoriasis in Children. Br J Dermatol 2010; 162 (3): 633-636

Stellungnehmer: Professor Augustin, Dr. von Kiedrowski, Professor Thaçi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>trägt zur Gesamt-Krankheitslast sowie zu den hohen Krankheitskosten⁷ ebenfalls bei.</p> <p>Zur Prävalenz der PsA in dermatologischer Versorgung liegen fundierte epidemiologische Daten vor. Mehrere unabhängige bundesweite Querschnittstudien, die in Kooperation zwischen Dermatologen und Rheumatologen durchgeführt wurden, haben gezeigt, dass etwa 20% der Patienten mit Psoriasis vulgaris in deutschen Hautarztpraxen eine klinisch aktive PsA aufweisen⁸⁻⁹. Dieser Anteil ist erheblich höher, als ihn Daten der gesetzlichen Krankenversicherungen erkennen lassen. In diese beträgt ihr Anteil an allen Formen der Psoriasis etwa 7% bei einer Gesamtprävalenz von 0,4% (Psoriasis gesamt: 2,5%), was Hinweise auf eine unzureichende diagnostische Versorgung und/oder Kodierung gibt¹⁰.</p> <p>Für das Verständnis der Versorgung ist auch von Bedeutung, dass gemäß einer großen Vergleichsstudie zwischen dem Deutschen Psoriasis-Register PsoBest und den Deutschen AS/PsA-Register Rabbit-SpA Personen mit PsA in dermatologischer Versorgung deutliche andere Merkmale im Phänotyp und in den Belastungscharakteristika</p>	

7 Sohn S, Schoeffski O, Prinz J, Reich K, Schubert E, Waldorf K, Augustin M: Cost of Moderate to Severe Plaque Psoriasis in Germany: A Multicenter Cost-of-Illness Study. *Dermatology* 2006; 212: 137-144

8 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

9 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

10 Augustin M, Hagenström K, Glaeske G. Versorgungsreport Psoriasis. In Kooperation mit der Techniker Krankenversicherung. Hamburg, 2021. www.cvderm.de; letter Zugriff: 13.05.2021

Stellungnehmer: Professor Augustin, Dr. von Kiedrowski, Professor Thaçi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>aufweisen als die in rheumatologischer Versorgung. Dies erklärt auch die erheblichen Unterschiede in den eingesetzten Therapien¹¹.</p> <p>Aus medizinischen und sozialen Gründen kommt nach der Früherkennung der PsA auch der differenzierten, mit verschiedenen Wirkprinzipien unterlegten Systemtherapie der PsA eine große Bedeutung zu. Verbunden damit ist die versorgerische Notwendigkeit, für die Langzeittherapie und für die zu erwartenden Wechsel zwischen verschiedenen Substanzgruppen mehrere gut wirksame und zugleich verträgliche und sichere Therapieoptionen zur Verfügung zu haben.</p> <p>Der monoklonale Antikörper Bimekizumab stellt die vierte Wirksubstanz aus der Gruppe der Interleukin-17 – Inhibitoren mit Zulassung bei Psoriasis und die dritte Wirksubstanz mit Zulassung bei PsA in Deutschland dar. Seine Wirkprofile lassen nach den klinischen Studiendaten gegenüber den anderen Interleukin-17 – Inhibitoren zum Teil unterschiedliche Eigenschaften erkennen, so dass auch in der Routineversorgung innerhalb der Substanzklasse Variationen in den Profilen von Wirksamkeit, Wirkdynamik, patientenberichteten Endpunkten und Anwendungseigenschaften zu erwarten sind.</p> <p>Vor diesem Hintergrund nimmt Prof. Augustin gemeinsam mit Prof. Dr. Thaci als Einzelsachverständiger sowie Dr. von Kiedrowski in Vertretung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Regionalen Psoriasisnetze in Deutschland (PsoNet) sowie als Sprecher der</p>	

¹¹ Augustin M, Lindner L, Kühl L, Weiss A, Rustenbach SJ, Stephan B, Feuchtenberger M, Mrowietz U, Thaçi D, Staubach P, Baraliakos X, Strangfeld A, Kiedrowski Rv, Behrens F, Regierer AC: Characterization of Patients with Psoriatic Arthritis in Dermatologic and Rheumatologic Care: Analysis of two Registries. J Dtsch Dermatol Ges 2023; [Epub]. DOI: 10.1111/ddg.15178

Stellungnehmer: Professor Augustin, Dr. von Kiedrowski, Professor Thaçi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nationalen Versorgungskonferenz zur Psoriasis im vorliegenden Anhörungsverfahren Stellung.	

Stellungnahme zu speziellen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Augustin

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.23	<p><i>Zitat: „Abweichende Bimekizumab-Dosierung bei begleitender mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis</i></p> <p>In der Studie BE OPTIMAL wurde Bimekizumab in der Dosierung 160 mg subkutan alle 4 Wochen verabreicht. Dies entspricht der zugelassenen Dosierung für Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis. Für Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis und gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis beträgt die empfohlene Dosierung abweichend 320 mg subkutan in Woche 0, 4, 8, 12, 16 und danach alle 8 Wochen. Nach 16 Wochen kann eine Umstellung auf 160 mg alle 4 Wochen in Betracht gezogen werden, sofern ein ausreichendes klinisches Ansprechen in den Gelenken nicht aufrechterhalten werden kann [11].“</p> <p>Stellungnahme: In der Tat ist der Bedarf nach einer höheren Dosierung, wie sie für die Plaque-Psoriasis zugelassen ist, bei einem großen Teil der Patienten in dermatologischer Versorgung gegeben.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

I.23	<p>Zitat: „Der Europäische Konsensus von 2011 definiert eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis als „(BSA > 10 oder PASI > 10) und Dermatology Life Quality Index (DLQI) > 10“ [24].“</p> <p>Stellungnahme: Diese Definition muss grundsätzlich um die auch in diesem Konsensus enthaltenen „Upgrade-Kriterien“ ergänzt verstanden werden..</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
I.24	<p>Zitat: „Im Dossier definiert der pU eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis als PASI > 10, stellt jedoch nur den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem PASI \geq 10 dar. Der DLQI wurde in der Studie BE OPTIMAL nicht erhoben. Auch das Vorliegen der in der S3-Leitlinie angeführten „Upgrade-Kriterien“ kann basierend auf den dargestellten Angaben nicht beurteilt werden.“</p> <p>Stellungnahme: Die Definitionen von PASI>10 versus PASI\geq10 sind mathematisch unterschiedlich, spielen in praxi jedoch keine Rolle, da die Streuung in der Erhebung von PASI-Werten auch unter Experten dies minimalen Unterschied in der Regel übertrifft.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
I.25	<p>Zitat: „Grundsätzlich besteht auch für Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn z. B. keine Enthesitis oder nur eine geringe Hautsymptomatik aufweisen, ein Risiko, diese Symptome im weiteren Krankheitsverlauf auszubilden. Somit steht die gesamte Studien- bzw. relevante Teilpopulation für diese Endpunkte unter Risiko.“</p> <p>Stellungnahme: Dem ist zuzustimmen.</p>	Der Endpunkt wurde im Studienverlauf ausschließlich bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis auf \geq 3 % der Körperoberfläche zu Baseline erhoben. In die Auswertungen zum PASI (PASI100, PASI90 und PASI75) gingen nur 49% der relevanten Teilpopulation ein. Dieses Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist nicht sachgerecht. Auch Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn keine oder nur eine geringe Hautsymptomatik aufweisen, können diese Symptome im weiteren Krankheitsverlauf ausbilden. Durch die gewählte Operationalisierung des pharmazeutischen Unternehmers ist es nicht möglich, Aussagen für die gesamte Zielpopulation abzuleiten.

<p>II.6</p>	<p>Zitat: „Der pU erläutert, dass die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis verschiedene Limitationen aufweisen würden. Dies sind laut pU insbesondere eine unzureichende Symptom- bzw. Krankheitskontrolle, sowie ein unzureichendes Therapieansprechen bei bDMARD-erfahrenen Patientinnen und Patienten. Daher bestehe laut pU weiterhin ein hoher Bedarf an therapeutischen Optionen, die eine langanhaltende Krankheitskontrolle in allen Krankheitsdomänen der Psoriasis-Arthritis ermöglichen und dabei gut verträglich sind.“</p> <p>Stellungnahme: Dieser Darstellung des bestehenden Versorgungsbedarfes stimmen wir zu, vgl. unsere Ausführungen in der Einleitung.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>II.7</p>	<p>Zitat: „Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.“</p> <p>Stellungnahme: Wie schon in vorausgehenden Stellungnahmen dargelegt, kann die Prävalenz der PsA in Deutschland nicht sachgerecht auf der Basis von GKV – Daten ermittelt werden, da hier in allen validierenden Studien eine Unterschätzung vorliegt. Wir raten zur Mitberücksichtigung von Primärdaten, vgl. unsere Einführung.</p>	

<p>II.9</p>	<p>Zitat: „Die aktive Psoriasis-Arthritis wurde im Dossier für Ixekizumab im Jahr 2018 [2] anhand derjenigen operationalisiert, die mindestens eine der in der Routinedatenanalyse untersuchten systemischen Therapien aufgrund der Psoriasis- Arthritis im Jahr 2016 erhalten haben.“</p> <p>Stellungnahme: Auch diese Kalkulation unterliegt Eine erheblichen Verzerrung, da sie nicht die deutliche Unterversorgung der PsA mit Systemtherapien in Deutschland berücksichtigt. Diese Unterversorgung betrifft sowohl Patienten, die überhaupt keine DMARDs erhalten wie auch solche, die bei schlechtem Ansprechen auf ein cDMARD laut Leitlinie auf ein Biologikum umgestellt werden müssten, dieses aber nicht erhalten. Unter Berücksichtigung aller fehl- und unterdiagnostizierten Fälle von PsA ist davon auszugehen, dass die Gesamtzahl der betroffenen Personen mit PsA in Deutschland in der GKV- Population deutlich über 300.000 und damit erheblich höher als vorgenannt liegen wird. Die als Referenz herangezogenen Abschätzungen in den Nutzenbewertungen zu Ixekizumab, Upadacitinib, Guselkumab und auch Bimekizumab stellen keine validen Vergleichsgrundlagen dar, da hier ebenfalls die gleichen Verzerrungen vorliegen. Die Prävalenzrate aus den GKV-Routinedaten stellt somit mit hoher Wahrscheinlichkeit eine erhebliche Unterschätzung der wahren Prävalenz da. Grund dafür ist das vergleichsweise hohe Aufkommen an nicht diagnostizierter Psoriasis-Arthritis, auf das in den vorausgehenden Stellungnahmen bereits ausführlich eingegangen wurde. Verwiesen sei hier auf zwei große bundesweite Studien, in denen sich bei Psoriasis aller Schweregrade in dermatologischer Versorgung eine Prävalenz der Psoriasis-Arthritis von etwa 20 % fand^{Fehler! Textmarke nicht definiert.}, was bei einer mittleren Einjahresprävalenz für</p>	<p>Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zu Grunde gelegt. Die Herleitung erfolgt analog zu dem Beschluss des G-BA zu Ixekizumab aus dem Jahr 2018¹ sowie den Beschlüssen zu Secukinumab, Guselkumab und Upadacitinib aus dem Jahr 2021^{2, 3, 4} und dem Beschluss zu Risankizumab aus dem Jahr 2022⁵. Die Schätzung ist demnach mit denselben Unsicherheiten behaftet. Die abweichenden Patientenzahlen sind auf die herangezogenen aktualisierten höheren Bevölkerungszahlen in der Ausgangsbasis sowie einen leicht höheren GKV-Anteil zurückzuführen. Insgesamt ist weiterhin von einer Unterschätzung auszugehen.</p>
-------------	--	--

-
- 1 Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA zu Ixekizumab vom 16. August 2018.
 - 2 Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA zu Secukinumab vom 18. Februar 2021.
 - 3 Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA zu Guselkumab vom 20. Mai 2021.
 - 4 Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA zu Upadacitinib vom 15. Juli 2021.
 - 5 Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA zu Risankizumab vom 19. Mai 2022.

	<p>Psoriasis von 2,5 % einer Prävalenz der PsA in der Bevölkerung von ca. 0,5 % entspricht.</p>	
II.13	<p>Zitat: „Für die Berechnung des Verbrauchs von Infliximab veranschlagt der pU 85,7kg als durchschnittliches Körpergewicht einer Patientin bzw. eines Patienten mit Psoriasis-Arthritis [22,23]. Bei Veranschlagung eines durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen von 77,7 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [24] ergibt sich ein entsprechend niedrigerer Verbrauch.“</p> <p>Stellungnahme: Hier ist der Einschätzung des IQWiG zu widersprechen und dem Hersteller zuzustimmen, der zu Recht das hinlänglich bekannte mittlere Körpergewicht von Personen mit PsA in Deutschland einsetzt. Wie schon in vorausgehenden Stellungnahmen immer wieder betont, ist es ökonomisch unsinnig, einen nicht anwendbaren Wert aus dem Mikrozensus einzusetzen, wenn die anwendbaren Werte vorliegen.</p>	<p>Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.</p>
II.16	<p>Zitat: „Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr“</p> <p>Stellungnahme: Die Kosten für Infliximab, wie das IQWiG sie ermittelt stellen eine unsachgemäße Unterschätzung dar, vgl. vorausgehenden Kommentar.</p>	

II.23	<p>Zitat: „Insgesamt geht er <der PU, Anmerkung der Verfasser.> jedoch davon aus, dass die Anzahl der mit Bimekizumab behandelten Patientinnen und Patienten geringer ist, als die Anzahl der GKV-Zielpopulation und verweist dazu unter anderem auf bereits verfügbare und erwartete neue Therapieoptionen der Psoriasis-Arthritis.“</p> <p>Stellungnahme: Dieser Einschätzung stimmen wir zu.</p>	<p>Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p>
I.25	<p>Zitat „Grundsätzlich besteht auch für Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn z. B. keine Enthesitis oder nur eine geringe Hautsymptomatik aufweisen, ein Risiko, diese Symptome im weiteren Krankheitsverlauf auszubilden. Somit steht die gesamte Studien- bzw. relevante Teilpopulation für diese Endpunkte unter Risiko.“</p> <p>Stellungnahme: Dieser Einschätzung ist zuzustimmen, vgl. unsere Kommentierungen aus vorausgehenden Verfahren zur PsA.</p>	<p><i>Enthesitis</i></p> <p>Die Enthesitis wird operationalisiert über den LEI und SPARCC Enthesitis Index. Die Bewertung erfolgt dabei primär auf Basis des LEI.</p> <p>Für Enthesitis, erhoben mittels LEI, wird die mittlere Änderung zu Woche 52 herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Bimekizumab und Adalimumab. Für Enthesitis, erhoben über den SPARCC Enthesitis Index, liegen keine geeigneten Daten vor, da die Responderanalysen nur Patientinnen und Patienten mit SPARCC > 0 zu Baseline einschließen und damit 65,3 % der relevanten Teilpopulation ausschließen.</p>

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Bimekizumab (D-948)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 6. November 2023

von 15:00 Uhr bis 15:42 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **UCB Pharma GmbH**:

Frau Dr. Dehmlow

Frau Marchowez

Herr Dr. Dombrowsky

Herr Bunsen

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie**:

Frau Dr. Köhm

Herr Prof. Dr. Fiehn

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Dermatologische Gesellschaft (DDG)**:

Herr Prof. Dr. Augustin

Herr Dr. von Kiedrowski

Angemeldeter Teilnehmender des **Institutes und Exzellenzzentrums für Entzündungsmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein**:

Herr Prof. Dr. Thaçi

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA**:

Frau Ledig

Herr Altmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Dr. Mentz

Frau Dr. Schrom

Angemeldete Teilnehmende der Firma **LEO Pharma GmbH**:

Frau Koch

Angemeldeter Teilnehmender der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG**:

Herr Dr. Kudernatsch

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben die zweite Anhörung zu Bimekizumab, jetzt im Anwendungsgebiet Psoriasis-Arthritis. Basis ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. September 2023. Wir haben Stellungnahmen erhalten zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer UCB Pharma, von weiteren pharmazeutischen Unternehmern Bristol-Myers Squibb, Amgen, LEO Pharma, Takeda Pharma, von den Fachgesellschaften haben wir eine Stellungnahme von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und Regionale Psoriasis-Netze in Deutschland, PsoNet, und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir auch bei dieser Anhörung ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer UCB Pharma GmbH müssten anwesend sein Frau Dr. Dehmlow, Frau Marchowez, Herr Dr. Dombrowsky und Herr Bunsen, für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie Frau Dr. Köhm und Herr Professor Dr. Fiehn – Fragezeichen –, für die Deutsche Dermatologische Gesellschaft Herr Professor Dr. Augustin und Herr Dr. von Kiedrowski, für das Institut und Exzellenzzentrum für Entzündungsmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Herr Professor Dr. Thaçi – Fragezeichen –, für Bristol-Myers Squibb Frau Ledig und Herr Altmann, für Amgen Frau Dr. Mentz und Frau Dr. Schrom, für LEO Pharma Frau Koch, für Takeda Pharma Herr Dr. Kudernatsch und für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das für den pU? – Frau Dr. Dehmlow, bitte.

Frau Dr. Dehmlow (UCB Pharma): Vielen Dank. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns, mit Ihnen die Diskussion zur Erweiterung des Anwendungsgebietes von Bimekizumab fortzusetzen, eben in der Indikation axSpA, nun in der Indikation Psoriasis, kurz PsA. Unser UCB-Team ist unverändert. Herr Niklas Bunsen ist verantwortlich für das Nutzendossier, Frau Marchowez ist Ihre Ansprechpartnerin für Fragen zur Statistik, Herr Dr. Dombrowski für Fragen zur Medizin. Mein Name ist Dr. Carola Dehmlow, und ich leite bei UCB die Nutzenbewertung.

Wir beschäftigen uns weiterhin mit Bimekizumab. Es ist in der EU seit 2021 für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zugelassen, die für eine systemische Therapie infrage kommen. Hierzu haben wir vor zwei Jahren das erste AMNOG-Verfahren durchlaufen, in dem für Bimekizumab ein Zusatznutzen gegenüber Adalimumab und Secukinumab ausgesprochen wurde. Nun wurde Bimekizumab neben der Indikationserweiterung zur axSpA, über die wir heute bereits gesprochen haben, allein oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver PsA, die auf ein oder mehrere DMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, zugelassen.

Dieses Anwendungsgebiet wurde für die Nutzenbewertung in die Teilanwendungsgebiete A und B, also Biologika-naive und Biologika-erfahrene Patientinnen und Patienten unterteilt. Die Psoriasis-Arthritis ist eine Multisystemerkrankung, bei der eine belastende Hautsymptomatik auf schmerzhaft Gelenkveränderungen trifft. Patientinnen und Patienten erkranken dabei oft an einer Psoriasis, im späteren Verlauf kann dann die typische Gelenksymptomatik auftreten. Die vielfältigen Symptome schränken die alltägliche Aktivität ein und können zu sozialer Ausgrenzung und Stigmatisierung führen. Das psychische und physische Wohlbefinden sowie die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten können massiv beeinträchtigt werden.

Bei der Pathogenese der PsA spielt der IL-23/IL-17-Signalweg eine relevante Rolle. Die pathologische anhaltende Aktivierung und die synergistische Wechselwirkung vermitteln dabei sowohl die Gelenk- als auch die Hautsymptomatik der Erkrankung. Der neue innovative Behandlungsansatz von Bimekizumab wurde als eigener Wirkmechanismus in die JULA Guidelines zur PsA aufgenommen. Bimekizumab ist der erste zugelassene monoklonale Antikörper, der spezifisch und mit hoher Potenz nicht nur an IL-17A, sondern auch an IL-17F bindet und diese neutralisiert.

Im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms konnte unter Bimekizumab ein sehr schnelles Therapieansprechen, ein klinisch relevanter und lang anhaltender Therapieeffekt auf Gelenk- und Hautsymptomatik für Biologika-naive sowie Biologika-erfahrene Patientinnen und Patienten mit aktiver PsA gezeigt werden. Zudem zeigten sich bei einem großen Anteil der behandelten Patientinnen und Patienten eine deutliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie eine gute Verträglichkeit. Dies bestätigt sich auch im Versorgungsalltag, in dem Bimekizumab seit der Zulassung bei Patientinnen und Patienten mit PsA häufig angewendet wird, was ein klares Signal für einen bestehenden ungedeckten Bedarf in der Versorgung einerseits und für die Akzeptanz der innovativen IL-17A-, IL-17F-Blockade in der Rheumatologie andererseits darstellt.

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens der Teilpopulation A, also Biologika-naiver Patientinnen und Patienten, von Bimekizumab gegenüber der zVT Adalimumab, wurde die Studie BE OPTIMAL herangezogen. Hierbei handelte es sich um eine Phase-III-Studie mit einem aktiven Adalimumab-Referenzarm. Aus der Studienpopulation der Studie BE OPTIMAL wurde die vom G-BA benannte bewertungsrelevante Patientenpopulation für Teilanwendungsgebiet A extrahiert. Aufgrund des Zuschnitts der zulassungskonformen Verabreichung der Intervention, der Vergleichstherapie, der patientenrelevanten Endpunkte sowie der Studiendauer erlaubt die Studie BE OPTIMAL eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Bimekizumab gegenüber der zVT Adalimumab.

Da das IQWiG im Rahmen seiner Stellungnahme Rückfragen zum Zuschnitt der Patientenpopulation für Teilanwendungsgebiet A aus der Studie BE OPTIMAL hatte, haben wir im Rahmen unserer schriftlichen Stellungnahme ausführliche Daten hierzu vorgelegt: zum unzureichenden Ansprechen bzw. Unverträglichkeit auf Vortherapie, zum zulassungskonformen Einsatz der Begleitmedikation sowie zur Bimekizumab-Dosierung im Studienverlauf. Hieraus ergibt sich plausibel und nachvollziehbar eine Eignung der Teilpopulation A zur Nutzenbewertung, die bisher nicht erfolgt ist.

Daher fasse ich die Ergebnisse noch einmal kurz zusammen: Bei der Morbidität ergibt sich insbesondere eine Verbesserung der kutanen Manifestation der PsA. Hier zeigte sich sowohl ein schnelles Therapieansprechen als auch ein klinisch relevanter Therapieeffekt in sechs patientenrelevanten Endpunkten. Zusätzlich zeigten Sensitivitätsanalysen die Robustheit dieser Ergebnisse. Ferner bestätigten sich diese Ergebnisse größtenteils für die Zeitpunkte Woche 24 und 52. Für die Morbidität liegt somit ein Zusatznutzen vor.

Hinsichtlich der Verträglichkeit zeigte sich bei den schweren UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse ein Zusatznutzen für Bimekizumab. Bei den UE von besonderem Interesse zeigte sich für Pilzinfektionen ein geringerer Nutzen. Diese Pilzinfektionen waren nicht schwer. In Abwägung von schweren UE und nicht schweren Pilzinfektionen ergibt sich somit ein Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber Adalimumab für die Verträglichkeit.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass Bimekizumab einen Zusatznutzen gegenüber Adalimumab, das eine seit vielen Jahren etablierte Standardtherapie für verschiedene rheumatische Erkrankungen ist, in der Nutzendimension Morbidität sowie in der Verträglichkeit hat. In der Gesamtschau der Teilpopulation A lässt sich somit ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber Adalimumab ableiten.

In unserer schriftlichen Stellungnahme haben wir die Eignung der Teilpopulation der Studie BE OPTIMAL zur Beurteilung eines Zusatznutzens gegenüber Adalimumab für Teilpopulation A ausführlich dargestellt. Wir sind sicher, dass unsere vorgelegten Daten nun bewertet und unserer Ableitung des Zusatznutzens gefolgt werden kann. – Nun freuen wir uns auf eine spannende Diskussion und sehen gerne Ihren Fragen entgegen. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Dehmlow, für diese Einführung. Meine erste Frage – Sie haben gerade darauf hingewiesen – richtet sich an die Kliniker. Wie machen Sie das in der Versorgungspraxis praktisch? Wie wird ein unzureichendes Ansprechen auf eine csDMARD-Therapie definiert? Wann bzw. wie schnell wird in der Versorgungspraxis auf bDMARD umgestellt? Vielleicht können Sie uns – ich nehme an, das geht in erster Linie an Herrn Augustin und Herrn von Kiedrowski – dazu einige praktische Hinweise geben, wie das abläuft. Wer möchte? – Herr von Kiedrowski, bitte.

Herr Dr. von Kiedrowski (DDG): Vielen Dank für die Frage. Letztlich kommt es auf die Symptomatik des Patienten an. Im Regelfall würde man mit einem csDMARD beginnen und nach einer entsprechenden Zeit von maximal zehn bis zwölf Wochen entweder ein therapeutisches Ansprechen haben oder aber entsprechend umstellen. Gegebenenfalls gibt es dazu noch eine Begleittherapie mit einem DMARD. So würde das in der Praxis laufen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Augustin, bitte.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): In der Tat sehen wir in der dermatologischen Versorgung überwiegend Patienten mit einem starken Hautbefall, der im Schnitt bei denjenigen, die eine PsA haben, im Vergleich zu denjenigen ohne PsA deutlich stärker ist. Das heißt, dieser starke Hautbefall geht in die Therapiewahl mit hinein, und hier sind die csDMARD häufig nicht in der Erwartung eines Therapieerfolges hinreichend, sodass wir schnell auf den bDMARD gehen. Wenn wir sie einsetzen, machen wir das therapeutische Ansprechen in der Tat nach etwa drei Monaten fest. Das sagte Herr von Kiedrowski schon. Wir messen dieses Ansprechen sowohl an der Haut, wo wir einen PASI-90 oder PASI-100 oder einen absoluten Score-Wert unter drei haben wollen, als auch an den Gelenken in Abhängigkeit davon, welche Form der Psoriasis-Arthritis vorliegt. Schmerzen spielen eine Rolle und die Besserung der Gelenk- oder Enthesitis-Scores, also Gelenke und auch die ... (akustisch unverständlich) Ansätze spielen eine Rolle.

Wenn wir auf die Wahl der primären csDMARD schauen, fallen in der dermatologischen Versorgung, vielleicht etwas anders als bei den Rheumatologen, die viel geringere Hautbefälle sehen, einige Präparate sowieso weg. Wir sind schnell dabei, auf ein Biologikum umzustellen, wenn wir nicht sogar primär damit starten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Augustin. – Frau Köhm, bitte.

Frau Dr. Köhm (DGRh): Das spiegelt sich ähnlich wider. Das heißt gerade, wenn die Haut weniger stark befallen ist, aber zum Beispiel, wie es in der Studie war, der Gelenkbefall sehr im Vordergrund steht. Wir haben hier schon sehr moderaten bis schweren – –

(Tonausfall)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Man hört im Moment nichts mehr.

Frau Dr. Köhm (DGRh): Hören Sie mich wieder?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt geht es wieder.

Frau Dr. Köhm (DGRh): Bei einem moderaten bis schweren Gelenkbefall, wie es in der Studie dargelegt ist, schaut man sich nach den zehn bis zwölf Wochen an, ob sich das nach Einleitung einer csDMARD-Therapie um 50 Prozent mindestens reduziert, um dann die Therapieentscheidung zu treffen. Das ist dieses Treat-to-Target-Prinzip. Es ist korrekt, wenn man sagt, nach zehn bis zwölf Wochen ist kein Ansprechen da und man auf ein Biologikum wechselt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Köhm. – Herr von Kiedrowski, bitte.

Herr Dr. von Kiedrowski (DDG): Ich wollte das ergänzen, was Professor Augustin gesagt hat, auch, damit ich Ihre Frage nicht falsch verstanden habe. Sie haben gefragt, wann ich die Wirksamkeit eines csDMARD im Endeffekt beurteile.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Dr. von Kiedrowski (DDG): Was Herr Augustin wichtig betont hat: Die Auswahl, ob csDMARD oder bDMARD, ist tatsächlich in der Dermatologie so gewichtet, wie er es gesagt hat. Wenn er auf dem csDMARD ist, dann hat er die entsprechende Ansprechbarkeit, aber im Vergleich zu den Hautpatienten mit und ohne PsA ist häufig der Hautbefund der entscheidende, um gegebenenfalls auf ein csDMARD oder bDMARD einzustellen. Von daher: Wirksamkeit im Verlauf, aber die Einstellungskriterien hat Herr Augustin umrissen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer hat Fragen? Anmerkungen? – Frau Witt vom GKV SV, Frau Preukschat und Frau Bickel. Frau Witt, bitte.

Frau Dr. Witt: Vielen Dank. Ich habe zunächst eine etwas allgemeinere Frage an die Kliniker zum Unterschied zwischen der Psoriasis und der Psoriasis-Arthritis. Wir sind jetzt im Anwendungsgebiet der Psoriasis-Arthritis, und mir stellt sich die Frage: Haben diese Patienten immer Hautmanifestationen, oder gibt es Patienten mit Psoriasis-Arthritis, die keine Hautmanifestation haben? Wenn ja, kann man hier einen Anteil festmachen oder etwas dazu sagen, wie hoch der Anteil der Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis ist, wenn ich das so richtig auseinander dividieren möchte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt habe ich Herrn Augustin, der sich auf die Frage von Frau Witt als erster gemeldet hat. Herr Augustin, bitte.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Frau Witt, vielen Dank für die Frage. Wir sehen bundesweit überwiegend Patienten, auch die Rheumatologinnen und Rheumatologen, bei denen der Start der Erkrankung an der Haut beginnt und der Psoriasis-Arthritis vorausgeht. Das sind ungefähr 90 Prozent. Es gibt aber auch diese 10 Prozent, bei denen zunächst eine Arthritis oder andere Symptome vorliegen und dann die Hautsymptome dazukommen oder sie sehr diskret sind. Sie gehören aber in die Diagnosefindung, in die Kriterien hinein.

Bei der Frage, wie es mit der Gewichtung zwischen Hautbefund, Hautschwere und Gelenkschwere ist, ist es in der Tat so – da wiederhole ich mich in dem, was ich eben sagte –, da sehen Dermatologen andere Phänotypen als die Rheumatologen. Wir haben es gerade miteinander in einem Registervergleich zwischen dem Rheuma-Register Psoriasis-Arthritis und dem Derma-Register Psoriasis-Arthritis verglichen. Im Schnitt sind bei den Kolleginnen und Kollegen der Rheumatologie die Patienten eher schwer an den Gelenken betroffen, aber deutlich leichter an der Haut, mit deutlich weniger Leidensdruck an der Haut, während in der Dermatologie, in der deutlich mehr Patienten versorgt werden, die Patienten, die eine PsA haben, signifikant stärkere Einbußen der Lebensqualität und mehr Hautbefall haben.

Das ist diskrepant. Das man muss immer wieder erklären, weil man sonst vielleicht von verschiedenen Dingen spricht. Aber insgesamt kann man über alle Patienten sagen, dass sich der Leidensdruck durch die Hautbeteiligung und Gelenkbeteiligung addiert und dass es den Patienten in der Kombination besonders schlecht geht und wir deshalb Medikamente einsetzen, die beides gleichermaßen erwischen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Augustin. Frau Köhm, Ergänzung oder sehen Sie es auch so? – Die gleiche Frage geht an Herrn von Kiedrowski. Frau Köhm, bitte.

Frau Dr. Köhm (DGRh): Genau, aus der Rheumatologie kann ich das bestätigen. Das heißt, wir haben einen Großteil der Patienten, die eine Psoriasis haben. Wie gesagt, es sind irgendwie 10 Prozent, wenn nicht sogar weniger, die keine Psoriasis haben, wenn sie eine Gelenkbeteiligung haben. Das, was Herr Augustin gesagt hat, dass wir in der Rheumatologie eher weniger starken Hautbefall sehen, ist das, was wir aus der Routine kennen. Aber es gibt

auch die Patientinnen und Patienten, die in dem schweren Hautbefall ein höheres Risiko haben, eine muskuloskeletale Beteiligung zu haben. Insofern ist das ein Teil des Patientenkollektivs, gerade wenn es um kompliziertere Erkrankungsformen geht, die auch eine Rolle spielen, weil wir daher Medikamente vorhalten wollen, die das breiter abdecken können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Köhm. – Herr Dr. von Kiedrowski.

Herr Dr. von Kiedrowski (DDG): Ich kann nur zustimmen. Tatsächlich ist der Hautansatz in der Dermatologie häufiger und wie gerade von Professor Augustin gesagt, 80 Prozent der Patienten haben erst ihre Hautbeteiligung, dann gefolgt sechs, acht Jahre später in dermatologischer Behandlung gegebenenfalls das Hinzutreten der Psoriasis-Arthritis. Insofern haben wir diese Verteilung, wie sie gerade von den beiden Kolleginnen und Kollegen vorgenommen wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr von Kiedrowski. Frau Witt, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Dr. Witt: Ich habe eine Nachfrage, aber ich ahne schon, dass man das nicht so konkret machen kann. Wie hoch ist der Anteil derer mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis? Möglicherweise können Sie das nicht in Zahlen fassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Kann man es oder kann man es nicht?

Herr Dr. von Kiedrowski (DDG): Wir wissen, dass wir bei circa 30 Prozent unserer Psoriasis-Patienten das Hinzutreten der Arthritis haben. Je schwerer die Psoriasis ist, umso größer ist die Wahrscheinlichkeit. Aber es ist nicht gekoppelt. Man kann nicht sagen, ein leichter Hautbefund entwickelt keine PsA oder jeder mit einem schweren Hautbefund erleidet dieses Schicksal. Durchschnittlich sind es ungefähr 30 Prozent unserer Patienten, die in der Praxis systemisch wegen einer mittelschweren, schweren Psoriasis behandelt werden, und dann auch das Hinzutreten der PsA.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr von Kiedrowski. – Herr Augustin hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Ja, wegen dieser Zahlen. Ich kann das nur aus dem Register der Dermatologen, dem PsoBest, sagen, in dem wir 22.000 Patienten haben. Da ist es so, dass der mittlere PASI, also der Schweregrad der Psoriasis, ungefähr bei 19 liegt, wenn Sie eine PsA haben, und ungefähr bei 15, wenn Sie keine haben. Über 90 Prozent derjenigen, die eine PsA haben, haben eine mittelschwere bis schwere Form. Das war, glaube ich, Ihre Frage, Frau Witt. Ich kann es aber nur für die Dermatologie sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Köhm, können Sie das irgendwie spezifizieren?

Frau Dr. Köhm (DGRh): Ich kann es auch nur aus der Erfahrung sagen. Ich habe keine konkreten Zahlen. Ich würde sagen, dass mindestens ein Drittel eine schwere bis mittelschwere PsA hat, dass der Großteil aber eher einen geringeren Befall hat, aber schon in die leichte bis mittelschwere hineinreicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. Das war es jetzt, Frau Witt?

Frau Dr. Witt: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe jetzt Frau Preukschat vom IQWiG, dann Frau Bickel von der KBV.

Frau Preukschat: Vielen Dank. Ich würde gerne einen kleinen Themenwechsel machen. Sofern Frau Bickel noch Fragen zu dem gerade diskutierten Komplex hat, würde ich erst einmal zurückziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, Frau Bickel schüttelt den Kopf. Frau Preukschat, bitte.

Frau Preukschat: Ich möchte auf die Frage zurückkommen, wie sich die vom Hersteller vorgelegte Teilpopulation für die Nutzenbewertung eignet. Zunächst möchte ich ausdrücklich betonen, dass der Hersteller hier etwas gemacht hat, was wir uns an anderer Stelle oft wünschen. Es gibt zwar eine Zulassung, die auf einer placebokontrollierten Studie basiert, und auch die statistische Planung der Studie ist darauf ausgerichtet; dennoch hat er einen aktiv vergleichenden Arm mitlaufen lassen. Das ist etwas, das wir ausdrücklich begrüßen und uns an vielen anderen Stellen wünschen.

Dennoch müssen wir schauen, ob die vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung geeignet sind. Was der Hersteller im ersten Schritt gemacht hat, ist, dass er aus der Gesamtpopulation der Studie die Patienten herausgerechnet hat, die bisher noch keine csDMARD-Therapie hatten. Auch das ist erst einmal vom Ansatz her vollkommen korrekt. Nur müssen wir jetzt in dieser Teilpopulation nochmals schauen, ob 80 Prozent der Patienten in dieser Teilpopulation unsere Fragestellung erfüllen. Das heißt: Haben die Patienten in dieser Teilpopulation wirklich alle auf die Vortherapie unzureichend angesprochen, oder haben sie diese nicht vertragen? Das ist die eine Komponente. Die zweite Komponente ist: Wurde die gegebenenfalls verabreichte Kombinationstherapie in dieser Teilpopulation zulassungskonform verabreicht?

Das war für uns ein ziemliches Zahlenpuzzle und ist es aktuell immer noch, um zu schauen, ob wir dort auf 80 Prozent kommen. Der Hersteller hat einige Daten nachgeliefert, die uns in der Dossierbewertung fehlten, zum Beispiel zumindest für Russland und die USA die Angaben zu den Behandlungsdauern. Dem können wir entnehmen, dass die Patienten dort alle diese 12 Wochen Behandlung mit der vorherigen csDMARD-Therapie hinter sich haben. Das heißt, das Kriterium 12 Wochen Behandlung gemäß Leitlinie, nach dem bei unzureichendem Ansprechen eine Therapieeskalation durchgeführt werden kann, ist hier erfüllt. Dieser Puzzlestein hat sich geklärt.

Dennoch verbleiben in dem anderen Komplex, was die Kombinationstherapien angeht, noch einige letzte Fragezeichen, die ich gerne heute klären würde. Sie haben die Angaben nachgereicht, dass sowohl zu Baseline als auch zu Woche 52 mehr als 80 Prozent der Patienten und Patientinnen im Bimekizumab-Arm zulassungskonform entweder mit Bimekizumab als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat behandelt wurden. Dennoch bleibt unklar: Wie sah das im Studienverlauf aus? Das Studiendesign sah vor, dass bei unzureichendem Ansprechen nach Woche 16 eine Anpassung der Begleitmedikation und des Kombinationspartners im Sinne einer Rescue-Therapie möglich war. Das heißt, es konnten potenziell ein zweites csDMARD oder ein nicht zugelassenes csDMARD gegeben werden.

Meine Frage an den Hersteller ist: Haben Sie Angaben, wie das im Studienverlauf aussah? Wurden dort zusätzlich noch nicht zugelassene Kombinationsoptionen gegeben? Wenn ja, wie oft? Wie gesagt, das ist der letzte Puzzlestein, den wir brauchen, um zu klären, ob wir die von Ihnen vorgelegte Teilpopulation heranziehen können. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Preukschat. Wer möchte vom pharmazeutischen Unternehmer darauf antworten? – Bitte schön, Herr Bunsen.

Herr Bunsen (UCB Pharma): Zunächst einmal vielen Dank für die Frage. Ich möchte in dem Kontext zunächst erklären, wie das Label zustande gekommen ist. Es gab ausführliche Diskussionen mit der Zulassungsbehörde zu der Definition des Anwendungsgebietes. In unserer Studie gab es Patientinnen und Patienten, die parallel MTX bekommen haben, aber auch Patientinnen und Patienten, die andere csDMARD bekommen haben. Genau zu diesem Thema gab es Diskussionen, inwieweit es heißen soll „in Kombination mit csDMARD“ oder „in Kombination mit MTX“. Insgesamt lagen der Zulassungsbehörde zu wenige Patientinnen und Patienten vor, die eine andere csDMARD-Therapie als MTX bekommen haben, sodass uns letztendlich vorgegeben wurde, die Bezeichnung „in Kombination mit MTX“ in der Fachinformation zu haben.

Sie haben sowohl in der Nutzenbewertung als auch eben ausgeführt, dass für die Beurteilung, ob während des Studienverlaufs ein zulassungskonformer Einsatz stattgefunden hat, idealerweise zu jedem Zeitpunkt die Darstellung der Begleittherapien vorhanden ist. Wir haben uns in dem Zeitraum der Stellungnahme darauf priorisiert, überhaupt Daten zu bekommen, um Ihnen das besser darlegen und beurteilen zu können. Dann haben wir uns behelfsweise die Daten zu Studienbeginn und zu Studienende angeschaut. In der Kürze der Zeit mit den beiden Verfahren haben wir aktuell keine weiteren Daten vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Preukschat, das nehmen Sie zur Kenntnis?

Frau Preukschat: Ja, das nehmen wir zur Kenntnis. Vielleicht können Sie schauen, ob bis Freitag noch irgendetwas möglich ist, weil es wirklich sehr schade wäre, wenn wir diese vergleichenden Daten nicht für die Nutzenbewertung nutzen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön.

Frau Preukschat: Ich habe eine weitere Frage an die Kliniker.

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

Frau Preukschat: Es ist so, dass der Hersteller in der Nutzenbewertung das Vorgehen gewählt hat, dass er in seine Responderanalysen nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen hat, die zu Studienbeginn eine gewisse Krankheitsaktivität aufwiesen. Zum Beispiel beim PASI hat er nur eine Auswertung für die Patienten vorgelegt, die zu Baseline eine Psoriasis auf ≥ 3 Prozent der Körperoberfläche hatten. Unsere Herangehensweise, unsere Methodik ist so, dass wir grundsätzlich der Meinung sind, dass in die Auswertung alle Patienten eingehen sollten, einfach deshalb, weil es möglich ist, dass Patienten ohne Symptome zu Baseline durchaus im weiteren Verlauf der Studie noch Symptome entwickeln können.

Deshalb habe ich die ausdrückliche Frage an die Kliniker. Sie haben das in ihrer schriftlichen Stellungnahme adressiert, aber jetzt noch mal genau in Bezug auf die Endpunkte, um die es mir im Wesentlichen geht: Können Sie bestätigen, dass es bezogen auf die Haut-Symptomatik, die Nagelsymptomatik, aber auch den LDI, der die Daktylitis abbildet, sein kann, ist es denkbar, wahrscheinlich, dass ein Patient ohne ausgeprägte Symptomatik zu Baseline innerhalb dieses Studienverlaufs, der hier 52 Wochen abdeckt, noch Symptome entwickelt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Herr Augustin, Sie haben sich als Erster gemeldet.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): In diesem aktiven Komparator-Vergleich zwischen Bimekizumab und Adalimumab ist es zwar nicht sehr wahrscheinlich, aber auch nicht auszuschließen, dass sowohl an der Haut als auch an den Gelenken, an den Weichteilen überhaupt Symptome auftreten, die bei Baseline nicht da waren. Das muss man sagen, und deshalb favorisieren wir eine Analyse des gesamten Patientengutes zu Baseline. Es ist so, dass Adalimumab häufiger eine solche zusätzliche Symptomatik wie zum Beispiel eine Exazerbation an der Haut oder an den Nägeln aufweisen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Augustin. Frau Köhm und Herr von Kiedrowski, Ergänzung? – Frau Köhm schüttelt im Kopf, keine Ergänzung.

Frau Dr. Köhm (DGRh): Genau, ich stimme zu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr von Kiedrowski.

Herr Dr. von Kiedrowski (DDG): Ich stimme auch zu und habe keine Ergänzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Preukschat, Frage beantwortet?

Frau Preukschat: Ja, Frage beantwortet. Anschließen würde sich die Frage an den Hersteller, der leider diese Kritik im Rahmen der Stellungnahme nicht adressiert hat, ob er zumindest für den LDI, bei dem es aus meiner Sicht möglich sein sollte, noch eine Auswertung nachliefert, in die wirklich alle Patienten eingehen. Hoffentlich liefern Sie uns noch die Daten. Wir können

die Teilpopulation heranziehen, dann hätten wir hier keine verwertbaren Daten. Wenn ich das richtig sehe, können Sie das auch beim PASI und beim NAPSI leider nicht heilen. Beim LDI könnten Sie es heilen. Bei den anderen Endpunkten liegen wir zum Glück bei über 70 Prozent der Patienten, die in die Analyse eingehen. Das heißt, da könnten wir die Responderanalyse nehmen, aber wie gesagt, zum Beispiel beim LDI nicht. Da wäre die Frage, ob Sie das nicht noch nachliefern könnten oder wollen. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Marchowez, bitte.

Frau Marchowez (UCB Pharma): Die Frage würde ich gerne übernehmen. Vielleicht vorab als kleine Erklärung: Warum wir diese Analysen verwendet haben, ist die Tatsache, dass die Analysen so im statistischen Analyseplan a priori geplant waren. Deshalb haben wir uns daran orientiert. Nichtsdestotrotz können wir die Analysen speziell zum LDI nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wobei wir, wie gesagt, auch noch die Bringschuld haben, die adressiert wurde und im Kopf bleiben sollte, weil beides wichtig ist. Danke schön. – Frau Preuschat, okay,? – Dann habe ich Frau Bickel. Bitte schön, Frau Bickel, KBV.

Frau Bickel: Vielen Dank. Ich habe eine Frage zum Stellenwert der JAK-Inhibitoren in diesem Anwendungsgebiet. Wie sehen Sie das? Wir haben hier zwei Patientengruppen unterschieden, einmal die, die auf eine nicht biologische DMARD-Therapie versagt haben, da haben wir TNF-Alpha-Blocker und Interleukin-Inhibitoren als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, für die Patientengruppe zwei, das sind die, die auf bDMARD versagt haben. Vielleicht können Sie noch einmal sagen, wie der Stellenwert der JAK-Inhibitoren für Patientengruppe eins und zwei ist. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Professor Fiehn hat sich gemeldet. Bitte schön, Herr Fiehn.

Herr Prof. Dr. Fiehn (DGRh): Ich habe vorhin bei der axialen Spondyloarthritis ausgeführt, dass wir den Stellenwert der JAK-Inhibitoren nach den Sicherheitswarnungen insofern revidiert haben, als dass wir uns nicht sicher sind, inwieweit die Sicherheitsdaten, die von der rheumatoiden Arthritis stammen, auch auf die Spondyloarthritiden inklusive der Psoriasis-Arthritis übertragbar sind, sodass wir sie vorsichtiger anwenden. Ohne Frage sind die JAK-Inhibitoren bei der Psoriasis vulgaris der Haut, was eine wichtige Komorbidität oder Manifestation der Erkrankung ist, schlechter wirksam als die vergleichbaren Biologika, sodass wir diese nur für die Patienten mit einer im Vordergrund stehenden Arthritis oder Entesitis anwenden und bei der Hautmanifestation zurückstellen. Dann kommen sie eigentlich nur bei der Gruppe mit DMARD-Versagen zum Einsatz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Fiehn. – Herr Professor Augustin, bitte.

Herr Prof. Dr. Augustin (DDG): Dem, was Herr Fiehn gerade sagte, ist zu zustimmen. Wir haben in der Dermatologie im Register PsoBest unter 1 Prozent Einsatz von JAK-Inhibitoren bei PsA. Tofacitinib wird in der Dermatologie praktisch nicht angewendet, Upadacitinib sehr selten, andere sind gar nicht zugelassen. Sie spielen in der praktischen Versorgung bei mittelschwerer bis schwerer Psoriasis plus PsA keine Rolle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Augustin. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Vielen Dank, das war super. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Witt, bitte.

Frau Dr. Witt: Vielen Dank. Ich habe zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer zur Patientengruppe A: Haben Sie Subgruppenanalysen für Patienten mit mittelschwerer/schwerer Psoriasis und ohne vorgelegt? Beziehungsweise wie hoch war der Anteil in der Studie mit denen, die tatsächlich eine mittelschwerere bis schwere Psoriasis-

Hautmanifestation hatten? Für die Patientengruppe B: Was lag der Zulassung zugrunde? Warum haben Sie die Studie BE COMPLETE nicht mit dem Dossier eingereicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer macht das für den pU? – Herr Bunsen bitte.

Herr Bunsen (UCB Pharma): Zunächst zur Frage mittelschwere bis schwere Psoriasis bei uns in der Studie: Es gab einen Abschnitt in der Bewertung des IQWiG dazu, wo die Leitlinie der Psoriasis die Kriterien ansetzt, dass entweder ein BSA oder der PASI jeweils über zehn sein muss – in Verbindung damit, dass der DLQI über zehn ist. Wir haben den DLQI in der Studie nicht erhoben, sodass wir nicht mit genauer Sicherheit sagen können, wie viele Patienten das betrifft. In der Leitlinie gibt es Upgrade-Kriterien, die wir auch nicht genau benennen können. Wir wissen, dass etwas über 10 Prozent der Patientinnen und Patienten einen PASI von über zehn hatten. – Das kann ich dazu sagen.

Zum zweiten Teil Ihrer Frage zur Studie BE COMPLETE: Da ist es so, dass wir im Gesamtkontext der Indikationserweiterung zur axialen Spondyloarthritis und hier zur Psoriasis-Arthritis drei Studien hatten, die placebokontrolliert waren, und eine Studie, in der wir Daten gegen die Vergleichstherapie hatten. Bei der Psoriasis-Arthritis haben wir für die erste Teilpopulation die Daten aus der Studie BE OPTIMAL, die wir darlegen konnten, weshalb wir uns darauf konzentriert haben. Wir wissen, dass wir mit der Studie BE COMPLETE im Rahmen der Nutzenbewertung keinen Zusatznutz erreichen konnten. Da wir die ausführlichen Daten zur Ableitung des Zusatznutzens für die Teilpopulation A dargestellt haben, haben wir uns hierauf fokussiert. Wichtig ist, noch einmal zu betonen, dass alle Daten zu der Studie BE COMPLETE im Rahmen der Studienberichte eingereicht wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bunsen. – Frau Witt?

Frau Dr. Witt: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Weitere Fragen? – Herr Clausen von der Deutschen Rheumaliga, bitte.

Herr Clausen: Ich habe eine Frage, weil mir die Antwort im Zusammenhang mit vielen gleichzeitig beantworteten Fragen nicht klar geworden ist. Im IQWiG-Bericht steht, dass nicht eindeutig ersichtlich ist, ob alle Patientinnen und Patienten der Teilpopulation unzureichend auf die vorangegangene csDMARD-Therapie angesprochen haben. Ist es so, dass mit den neuen Daten jetzt klar ist, dass alle mindestens zwölf Wochen therapiert worden sind oder nicht? Noch einmal zusammenfassend bitte die Antwort.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte vom pU dazu etwas sagen? – Frau Preukschat hat eben ihre Vorbehalte geltend gemacht und gesagt, das kann ich erst beurteilen, wenn noch bestimmte ergänzende Auskünfte nachgereicht werden. So habe ich Sie verstanden, Frau Preukschat, weil Sie sagen, Sie sind jetzt nachgereicht worden. Das war der erste Teil der noch offenen Teillieferung.

Frau Preukschat: Genau. Die noch bestehende Unsicherheit bezieht sich auf den Aspekt, ob die Kombinationstherapie zulassungskonform verabreicht wurde. Der Aspekt, ob die Patienten alle unzureichend angesprochen haben, ist aus unserer Sicht hinreichend geklärt, da wir nun die Daten zu den Behandlungsdauern bekommen haben, zumindest für Russland und die USA. Dort sehen wir, die waren alle mindestens zwölf Wochen behandelt.

Herr Clausen: Sie betonen immer „für Russland und die USA“. Fehlen Ihnen doch noch welche oder ist das jetzt klar?

Frau Preukschat: Es ist klar. Es hätte uns im Dossier vieles erleichtert, wenn wir für alle Länder die Behandlungsdauern gehabt hätten. In den anderen Ländern waren Rückschlüsse über andere Überlegungen möglich. Es ist jetzt hinreichend klar.

Herr Clausen: Okay, alles klar. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine Wortmeldungen mehr. Dann gebe ich Frau Dehmlow das Wort, um zusammenzufassen. Bitte schön, Frau Dr. Dehmlow.

Frau Dr. Dehmlow (UCB Pharma): Vielen Dank. Zunächst möchten wir uns herzlich für die angeregte Diskussion bedanken. Wir haben zum Krankheitsbild gesprochen. Wir haben uns zur Patientenpopulation ausgetauscht, zu unserer Studie. Wir werden uns bemühen, die nachgeforderten Daten bis Freitag vorzulegen und hoffen, dass damit dann die letzten Fragezeichen zu einigen Teilpopulationen der Studie BE OPTIMAL zur Beurteilung des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab ausgeräumt sind und dass aus der Bewertung der vorgelegten Daten ein Zusatznutzen in der Gesamtschau aus den Daten zur Morbidität, Unverträglichkeit gegenüber Adalimumab klar abgeleitet werden kann. Wir sind zuversichtlich, dass wir die Daten zur Verfügung stellen, dass sie bewertet werden können und Sie sich unserer Sichtweise anschließen können. Wir bedanken uns herzlich für die Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an die Vertreter des pU, an die Klinikerinnen und Kliniker, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 15:42 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2023-B-131

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

[Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen]

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:

- Apremilast (Beschluss vom 6. August 2015)
- Secukinumab (Beschluss vom 2. Juni 2016)
- Ixekizumab (Beschluss vom 16. August 2018)
- Tofacitinib (Beschluss vom 21. Februar 2019)
- Guselkumab (Beschluss vom 20. Mai 2021)
- Upadacitinib (Beschluss vom 15. Juli 2021)
- Risankizumab (Beschluss vom 19. Mai 2022)

Therapiehinweise:

- Leflunomid (Beschluss vom 16. August 2007, zuletzt geändert am 15. Mai 2008)

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:	
	<u>Geplantes Anwendungsgebiet:</u> Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis
Klassische synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARD)	
Methotrexat L01BA01 generisch	[...] und der Psoriasis arthropathica. [...]
Leflunomid L04AA13 generisch	Leflunomid (medac®) ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum („disease modifying antirheumatic drug“ [DMARD]) zur Behandlung von Erwachsenen mit: <ul style="list-style-type: none"> • aktiver rheumatoider Arthritis. • aktiver Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica).
Biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (bDMARD)	
<i>TNF-alpha-Inhibitoren</i>	
Etanercept L04AB01 Enbrel®	<i>Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica)</i> Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist. Enbrel verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung.
Infliximab L04AB02 Remicade®/ Inflectra®	<i>Psoriasis-Arthritis</i> Remicade® ist indiziert zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, wenn deren Ansprechen auf eine vorhergehende krankheitsmodifizierende, antirheumatische Arzneimitteltherapie (DMARD-Therapie) unzureichend gewesen ist. Inflectra™ sollte verabreicht werden

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit Methotrexat • oder als Monotherapie bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat zeigen oder bei denen Methotrexat kontraindiziert ist. <p>Infliximab verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und reduziert die Progressionsrate peripherer Gelenkschaden, wie radiologisch bei Patienten mit polyartikularem symmetrischem Subtyp der Krankheit belegt wurde.</p>
Adalimumab L04AB04 Humira®	<p><i>Psoriasis-Arthritis</i></p> <p>Humira ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben. Humira reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikularen symmetrischen Subtypen der Erkrankung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.</p>
Golimumab L04AB06 Simponi®	<p><i>Psoriasis-Arthritis (PsA)</i></p> <p>Simponi ist zur Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit MTX zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist. Simponi verringert nachweislich die Progressionsrate der peripheren Gelenkschäden, bestimmt anhand von Röntgenaufnahmen bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.</p>
Certolizumab Pegol L04AB05 Cimzia®	<p><i>Psoriasis-Arthritis</i></p> <p>Cimzia ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) für die Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen angezeigt, wenn das vorherige Ansprechen auf eine Therapie mit DMARDS ungenügend war. In Fällen von Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder wenn die Fortsetzung der Behandlung mit Methotrexat ungeeignet ist, kann Cimzia als Monotherapie verabreicht werden.</p>
<i>Interleukin-Inhibitoren</i>	
Ustekinumab L04AC05 Stelara®	<p><i>Psoriatische Arthritis (PsA)</i></p> <p>STELARA ist allein oder in Kombination mit MTX für die Behandlung der aktiven psoriatischen Arthritis bei erwachsenen Patienten indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorherige nicht-biologische krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD) Therapie unzureichend gewesen ist.</p>
Ixekizumab L04AC13 Taltz®	<p>Ixekizumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p>
Secukinumab L04AC10 Cosentyx®	<p><i>Psoriasis-Arthritis (PsA)</i></p> <p>Cosentyx, allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Guselkumab L04AC16 Tremfya®	<p><i>Psoriasis-Arthritis</i></p> <p>Tremfya, als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX), ist für die Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten indiziert, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (disease-modifying antirheumatic drug, DMARD) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1).</p>
Risankizumab L04AC18 Skyrizi®	<p>Skyrizi allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p>
<i>JAK-Inhibitoren</i>	
Tofacitinib L04AA29 XELJANZ®	<p>Tofacitinib ist in Kombination mit MTX indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p><u>Anwendung bei Patienten über 65 Jahre</u> <i>Angesichts des erhöhten Risikos für schwere Infektionen, Myokardinfarkt und Malignome im Zusammenhang mit Tofacitinib bei Patienten über 65 Jahre sollte Tofacitinib bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen (siehe weitere Einzelheiten in Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.1).</i></p>
Upadacitinib L04AA44 Rinvoq®	<p><i>Psoriasis-Arthritis</i></p> <p>RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.</p>
<i>Weitere</i>	
Abatacept L04AA24 Orencia®	<p><i>Psoriasis-Arthritis</i></p> <p>ORENCIA ist allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf vorangegangene DMARDs einschließlich Methotrexat ansprechen und für die eine zusätzliche systemische Therapie für psoriatische Hautläsionen nicht notwendig ist.</p>
Apremilast L04AA32 Otezla®	<p><i>Psoriasis-Arthritis</i></p> <p>Otezla allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln (DMARDs) ist indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p>

Steroidale Antirheumatika (Glucokortikoide)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Prednisolon H02AB06 generisch	<ul style="list-style-type: none"> • andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: – Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a)
Prednison H02AB07 generisch	Andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: – Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a)
Triamcinolon H02AB08 Volon®	Andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke, Arthritis psoriatica, enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität);
Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR oder NSAID)	
z. B. Acemetacin M01AB11 generisch	Acemetacin 60 Heumann zusätzlich bei: – akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) – chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthritits), (Acemetacin Heumann FI, Stand April 2015)

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2023-B-131

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 13. Juni 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews.....	11
3.3 Leitlinien.....	50
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	78
Referenzen	80

Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatolog
AE	Adverse event
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
bDMARD	Biologic DMARD
CDAI	Clinical Disease Activity Index
CTLA	Cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein
csDMARD	Conventional synthetic DMARD
CVE	cardiovascular event
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DAS28	Disease Activity Score 28
DMARD	Disease-modifying antirheumatic drug
DSS	Dactylitis Severity Score
EULAR	European League Against Rheumatism
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRAPPA	Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire Disability Index
HR	Hazard Ratio
IFPA	Global leader in fighting psoriatic disease
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JAK	Januskinase-Inhibitoren
JAKi	JAK inhibitor
KI	Konfidenzintervall
LEI	Leeds Enthesitis Index
LoE	Level of Evidence
MDA	Minimal disease activity

NMA	Metzwerk Meta-Analyse
MTX	Methotrexat
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NOS	Newcastle-Ottawa scale
NPF	National Psoriasis Foundation
NSAID	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
OR	Odds Ratio
PARS	Psoriatic Arthritis Ratingen Score
PASI	Psoriasis Area Severity Index
PDE	Phosphodiesterase
PsA	Psoriasis Arthritis
PsARC	Psoriatic Arthritis Response Criteria
PSORIQOL	Psoriasis Index of Quality of Life
P-Y	Patient years
RoB	Risk of bias
RR	Relatives Risiko
SAE	Serious adverse event
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
sPGA	Physician's Global Assessment Scale
TNF	Tumor necrosis factor
TRIP	Turn Research into Practice Database
tsDMARD	targeted synthetic DMARDs
vdH-S	van der Heijde-Sharp score
WAEs	Withdrawals due to adverse events
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis.

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 *Psoriasis 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), MEDLINE (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.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 17.05.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 630 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 29 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Sbidian E et al., 2022 [21].

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

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung vor:

- Xie Y et al., 2022 [27].
- Huang X et al., 2022 [10].
- Kang Q et al., 2022 [11].
- Song G et al., 2021 [25].
- Song G et al., 2021 [23].

Fragestellung

To compare the efficacy and safety of non-biological systemic agents, small molecules, and biologics for people with moderate-to-severe psoriasis using a network meta-analysis, 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 (i.e. needed systemic treatment) or psoriatic arthritis whose skin had been clinically diagnosed with moderate-to-severe psoriasis and who were at any stage of treatment.

Intervention:

Systemic treatments included the following:

- Non-biological treatments
 - FAEs
 - Acitretin
 - Ciclosporin
 - Methotrexate
- Small molecules
 - Apremilast
 - Deucravacitinib
- Biologic treatments
 - Anti-TNF alpha
 - Infliximab
 - Etanercept
 - Adalimumab
 - Certolizumab
- Anti-IL12/23
 - Ustekinumab

- Anti-IL17
 - Secukinumab
 - Brodalumab
 - Ixekizumab
 - Bimekizumab
 - Sonelokimab
 - Netakimab
- Anti-IL23
 - Tildrakizumab
 - Guselkumab
 - Risankizumab
- We were interested to compare both the different drugs (n = 20) and the different classes of drugs (n = 6).

Komparator:

- any of the aforementioned systemic treatments; or
- additional treatment not of primary interest but used for the network synthesis, such as topical treatment or phototherapy.
- In multi-arm trials, study groups assessing drugs other than those mentioned above were not eligible. In cases of multi-dose trials, we grouped together all of the different dose groups as a single arm and performed sensitivity analysis at dose level.

Endpunkte:

- Primary outcomes
 - The proportion of participants who achieved clear or almost clear skin, that is, at least PASI 90 at induction phase.
 - The proportion of participants with serious adverse events (SAEs) at induction phase. We used the definition of severe adverse events from the International Conference of Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, which includes death, lifethreatening events, initial or prolonged hospitalisation, and adverse events requiring intervention to prevent permanent impairment or damage.
- Secondary outcomes
 - Proportion of participants who achieve PASI 75 at induction phase.
 - Proportion of participants who achieve a Physician Global Assessment (PGA) value of 0 or 1 at induction phase.
 - Quality of life measured by a specific scale. Available validated scales are the Dermatology Life Quality Index (DLQI), Skindex, Psoriasis Disability Index (PDI), or Psoriasis Symptom Inventory (PSI) at induction phase.
 - The proportions of participants with adverse events (AEs) at induction phase ('AE outcome' did not include SAE).
 - Proportion of participants who achieve PASI 75 at 52 weeks.
 - Proportion of participants who achieve PASI 90 at 52 weeks.

Recherche/Suchzeitraum:

- searches of the following databases monthly to October 2021: the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, and Embase.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's Risk of bias (RoB) tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- This update includes an additional 19 studies, taking the total number of included studies to 167, and randomised participants to 58,912

Charakteristika der Population/Studien:

- The participants were reported to be between 27 and 56.5 years old, with an overall mean age of 44.5; there were more men (39,591) than women (18,814). Age and gender were unreported for, respectively, 1841 and 507 participants (15 and 9 studies).
- The overall mean weight was 85.4 kg (range: 59 to 100.5 kg), and the overall mean Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score at baseline was 20.4 (range: 9.5 to 39). The duration of psoriasis was 16.5 years (range 4.5 to 21.5).

Qualität der Studien:

- Onethird of the studies (57/167) had high risk of bias; 23 unclear risk, and most (87) low risk.

Studienergebnisse:

Primary outcomes

1.1 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, brodalumab, bimekizumab, and sonelokimab) were more effective than placebo (risk ratio at class level (RR) 27.31, 95% confidence interval (CI) 18.94 to 39.38).
- No significant difference was observed between netakimab and placebo (RR 10.98, 95% CI 0.42 to 288.83). These findings were also confirmed for anti-IL23 (guselkumab, tildrakizumab, and risankizumab) (class-level RR 23.15, 95% CI 16.44 to 32.61); anti-IL12/23 (ustekinumab) (RR 18.37, 95% CI 12.56 to 26.85); anti-TNF alpha (infliximab, etanercept, adalimumab, and certolizumab) (class-level RR 13.65, 95% CI 10.71 to 17.40); and small molecules (apremilast, and oral tyrosine kinase 2 (TYK2) inhibitor) (class-level RR 7.56, 95% CI 3.84 to 14.88). Infliximab, adalimumab, and ixekizumab were more effective than methotrexate (respectively: RR 2.86, 95% CI 2.15 to 3.80; RR 3.73, 95% CI 2.25 to 6.19; and RR 2.05, 95% CI 1.43 to 2.94). Secukinumab, ixekizumab, guselkumab, risankizumab, and brodalumab were more effective than FAs (respectively: RR 8.31, 95% CI 4.23 to 16.35; RR 8.60, 95% CI 3.69 to 20.04; RR 6.02, 95% CI 3.13 to 11.60; RR 8.33, 95% CI 3.87 to 17.95; and RR 3.00, 95% CI 2.04 to 4.42). Ustekinumab, secukinumab, infliximab, ixekizumab, and tildrakizumab were more effective than etanercept. Secukinumab, ixekizumab, brodalumab, risankizumab and bimekizumab were more effective than ustekinumab.
- Guselkumab, risankizumab and bimekizumab were more effective than adalimumab. Secukinumab and ixekizumab were more effective than guselkumab and bimekizumab was more effective than secukinumab. No significant difference was observed between risankizumab and secukinumab, between sonelokimab and secukinumab, between

certolizumab and etanercept, or between etanercept and apremilast for this outcome (reaching PASI 90).

NETWORK META-ANALYSES

- The PASI 90 outcome was available in 115 trials, involving 48,722 participants (92.7% of the participants in the meta-analysis).
- All of the interventions appeared superior to placebo in terms of reaching PASI 90.
- At class level, anti-IL17 treatment showed a higher proportion of patients reaching PASI 90 compared to all of the interventions, except anti-IL23 (RR 1.14, 95% CI 0.95 to 1.36): versus anti-IL12/23 (RR 1.45, 95% CI 1.23 to 1.71); versus anti-TNF alpha (RR 1.95, 95% CI 1.64 to 2.33); versus small molecules (RR 2.96, 95% CI 1.63 to 5.38); versus non-biological systemic agents (RR 5.74, 95% CI 2.40 to 13.73).
- In terms of reaching PASI 90, all of the biologic interventions (anti-IL17, anti-IL12/23, anti-IL23) except anti-TNF alpha, appeared significantly superior to the small molecule class of treatments.
- All of the biologic interventions (anti-IL17, anti-IL12/23, anti-IL23 and anti-TNF alpha) were significantly superior to the non-biological systemic class of treatments for reaching PASI 90.
- Results of comparisons between each of the drugs are available in Figure 7. There was no significant difference between infliximab, ixekizumab, bimekizumab, and risankizumab in terms of reaching PASI 90. Bimekizumab, ixekizumab and risankizumab were significantly more likely to reach PASI 90, than other anti-IL17 drugs (secukinumab and brodalumab) and guselkumab.
- Infliximab, bimekizumab, ixekizumab and risankizumab were significantly more likely to reach PASI 90 than ustekinumab, tildrakizumab and the three anti-TNF alpha agents (adalimumab, certolizumab and etanercept). Anti-IL17 drugs (bimekizumab, ixekizumab, secukinumab and brodalumab) and anti-IL23 drugs (risankizumab and guselkumab) except tildrakizumab were significantly more likely to reach PASI 90 than ustekinumab and three anti-TNF alpha agents: adalimumab, certolizumab and etanercept.
- Ustekinumab was superior to certolizumab (RR 1.42, 95% CI 1.06 to 1.91). Adalimumab and ustekinumab were superior to etanercept (RR 1.77, 95% CI 1.58 to 1.99 and RR 1.63, 95% CI 1.43 to 1.86, respectively).
- No significant difference was shown between apremilast and two non-biological drugs: ciclosporin and methotrexate.

1.2 The proportion of participants with serious adverse events

DIRECT EVIDENCE

- We found no significant differences between FAEs, etanercept, adalimumab, certolizumab, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, brodalumab, bimekizumab, netakimab, sonelokimab, guselkumab, tildrakizumab, risankizumab, apremilast, oral tyrosine kinase 2 (TYK2) inhibitor, and placebo in the number of participants with serious adverse events (SAEs).
- The risk of SAEs was significantly lower for participants on methotrexate compared to placebo (RR 0.16, 95% CI 0.03 to 0.88). The risk of SAEs was significantly higher for participants on infliximab compared to methotrexate (RR 2.41, 95% CI 1.04 to 5.59).
- Key messages

- After six months of treatment, medicines called 'biologics' seem to work best to clear patches of psoriasis on the skin.
- Longer studies are needed to assess the benefits and potential harms of longer treatment with medicines that are injected or taken by mouth to treat psoriasis.
- More studies are needed that compare these types of medicines directly against each other.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our review shows that, compared to placebo, the biologics infliximab, bimekizumab, ixekizumab, and risankizumab were the most effective treatments for achieving PASI 90 in people with moderate-to-severe psoriasis on the basis of high-certainty evidence.

This NMA evidence is limited to induction therapy (outcomes measured from 8 to 24 weeks after randomisation), and is not sufficient for evaluating longer-term outcomes in this chronic disease. Moreover, we found low numbers of studies for some of the interventions, and the young age (mean 44.5 years) and high level of disease severity (PASI 20.4 at baseline) may not be typical of patients seen in daily clinical practice.

We found no significant difference in the assessed interventions and placebo in terms of SAEs, and the safety evidence for most interventions was low to moderate quality.

More randomised trials directly comparing active agents are needed, and these should include systematic subgroup analyses (sex, age, ethnicity, comorbidities, psoriatic arthritis). To provide long-term information on the safety of treatments included in this review, an evaluation of non-randomised studies and postmarketing reports from regulatory agencies is needed.

- *Editorial note: This is a living systematic review. Living systematic reviews offer a new approach to review updating, in which the review is continually updated, incorporating relevant new evidence as it becomes available. Please refer to the Cochrane Database of Systematic Reviews for the current status of this review.*

3.2 Systematische Reviews

Harkins P et al., 2023 [9].

Are Janus kinase inhibitors safe and effective in treating the key clinical domains of psoriatic arthritis? A systematic review and meta- analysis

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung vor:

- Yang F et al. 2023 [29]
- Sarabia S et al. 2022 [20]

Fragestellung

Psoriatic arthritis (PsA), is a complex inflammatory arthropathy with a heterogenous spectrum of disease presentation. Despite the vast therapeutic armamentarium, disease control in a considerable proportion of patients is suboptimal. The aim of this study was to assess the safety and efficacy of Janus kinase inhibitors (JAKi), in the management of key clinical domains of PsA including peripheral arthritis, psoriasis, enthesitis and dactylitis.

Methodik

Population:

- Patients with psoriatic arthritis

Intervention:

- Janus kinase inhibitors

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- this study will assess this outcome via multiple clinical endpoints, reflecting the key domains of the condition, including peripheral arthritis, psoriasis, enthesitis and dactylitis.
- The secondary outcome of this study will assess the safety profile of JAKi relative to placebo in the management of PsA.

Recherche/Suchzeitraum:

- systematic literature search using EMBASE, PubMed and CENTRAL
- from the inception of each database until April 30, 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 5 RCTs were included.
- Patients were randomized to tofacitinib (n = 474), filgotinib (n = 65), upadacitinib (n = 1281) or placebo (n = 937).

Charakteristika der Population:

TABLE 1 Summary of included studies and baseline patient characteristics

Reference	Trial identifier and study type	Trial duration	Population	Comparator(s); experimental drug(s)	Number of patients, n
Mease 2018 ²³	NCT03101670 EQUATOR Phase 2 RCT	16 weeks	cs-DMARD-IR	Placebo	66
				Filgotinib 200mg	65
Gladman 2017 ²⁷	NCT01882439 OPAL Beyond Phase 3 RCT	6 months	TNFi-IR	Placebo	131
				Tofacitinib 5 mg BD	131
				Tofacitinib 10 mg BD	132
Mease 2017 ²⁶	NCT01877668 OPAL Broaden Phase 3 RCT	12 months	cs-DMARD-IR bDMARD naïve	Placebo	105
				Adalimumab 40mg alt. wks	106
				Tofacitinib 5 mg BD	107
				Tofacitinib 10 mg BD	104
Mease 2021 ²⁵	NCT03104374 SELECT-PsA 2 Phase 3 RCT	24 weeks	bDMARD-IR	Placebo	212
				Upadacitinib 15 mg OD	211
				Upadacitinib 30 mg OD	218
McInnes 2021 ²⁴	NCT03104400 SELECT-PSA1 Phase 3 RCT	24 weeks	cs-DMARD-IR bDMARD naïve	Placebo	423
				Adalimumab 40 mg	429
				Upadacitinib 15 mg OD	429
				Upadacitinib 30 mg OD	423

Reference	Females n (%)	Mean age y (SD)	Mean disease duration y (SD)	Concomitant MTX n (%)	Concomitant glucocorticoid n (%)
Mease 2018 ²³	30 (45)	50 (10.9)	7 (6.2)	43 (65)	16 (24)
	36 (55)	49 (12.2)	7 (6.7)	41 (63)	17 (26)
Gladman 2017 ²⁷	80 (61)	49.0 (12.6)	9.4 (8.1)	101 (77)	31 (24)
	64 (49)	49.5 (12.3)	9.6 (7.6)	98 (75)	37 (28)
	74 (56)	51.3 (10.9)	9.1 (6.8)	91 (69)	25 (19)
Mease 2017 ²⁶	56 (53)	47.7 (12.3)	6.4 (6.4)	92 (88)	18 (17)
	50 (47)	47.4 (11.3)	5.3 (5.3)	79 (75)	23 (22)
	57 (53)	49.4 (12.6)	7.3 (8.2)	91 (85)	29 (27)
	62 (60)	46.9 (12.4)	5.4 (5.8)	92 (88)	11 (11)
Mease 2021 ²⁵	120 (56.6)	54.1 (11.5)	11.0 (10.3)	75 (35.4)	24 (11.3)
	113 (53.6)	53.0 (12.0)	9.6 (8.4)	74 (35.1)	22 (10.4)
	115 (52.8)	53.0 (11.9)	9.7 (8.7)	73 (33.5)	13 (6.0)
McInnes 2021 ²⁴	211 (49.9)	50.4 (12.2)	6.2 (7)	267 (63.1)	70 (16.5)
	222 (51.7)	51.4 (12)	5.9 (7.1)	270 (62.9)	72 (16.8)
	238 (55.5)	51.6 (12.2)	6.2 (7.4)	279 (65)	73 (17)
	236 (55.8)	49.9 (12.4)	5.9 (6.4)	268 (63.4)	71 (16.8)

Abbreviations: BD, twice daily; bDMARD, biologic disease-modifying antirheumatic agent; csDMARD, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic agent; IR, intolerance +/- resistance; MTX, methotrexate; n, number of patients; OD, once daily; SD, standard deviation; TNFi, tumor necrosis factor inhibitor.

Qualität der Studien:

- All measures of bias for the included trials were considered to be of low risk, with the exception of the unclear risk of potential reporting bias in 1 study.

Studienergebnisse:

ACR response

- All 5 RCTs^{23- 27} evaluated the clinical efficacy of JAKi according to ACR 20/50/70 response. Four of the 5 trials^{24- 27} evaluated response after 12 weeks, and 1 trial²³ after 16 weeks.
- The overall result of the pooled analysis demonstrates a statistically significant superiority of JAKi vs placebo in achieving an ACR20 response with up to 16 weeks of treatment (RR 2.10, 95% CI [1.86– 2.37], $P < .00001$, $I^2 = 19\%$).
- Similarly, JAKi demonstrated a superiority in achieving ACR50 (RR 3.43, 95% CI [2.37– 4.96], $P < .00001$, $I^2 = 66\%$) and ACR70 (RR 4.57, 95%CI [1.83– 11.44], $P = .001$, $I^2 = 82\%$) response with up to 16 weeks of treatment, vs placebo.

PASI 75 response

- All 5 trials^{23- 27} evaluated PASI 75 response in those patients suitable for analysis (ie those entering the trial with at least 3% of their body surface area covered by psoriasis). Four trials^{23- 26} evaluated this response after 16 weeks, and 1 trial²⁷ after 12 weeks.
- JAKi were superior to placebo in achieving a PASI 75 response up to 16 weeks (RR 2.96, 95%CI [2.44– 3.58], $P < .00001$, $I^2 = 0\%$), with 52.3% of those treated with a JAKi, and 17.45% of those treated with placebo achieving PASI 75

Resolution of enthesitis

- Four^{24- 27} trials evaluated the attainment of a LEI of 0. A total of 1686 patients (JAKi, $n = 1143$; placebo, $n = 543$), were included in this analysis. Three trials^{25- 27} evaluated this clinical endpoint at 12 weeks, and 1 trial²⁴ at 24 weeks. Those treated with JAKi demonstrated a statistically significantly higher attainment of enthesitis resolution, vs those treated with placebo (RR 1.79, 95%CI [1.54– 2.08], $P < .00001$, $I^2 = 0\%$).

Resolution of dactylitis

- Four^{24- 27} trials evaluated the attainment of a LDI of 0. A total of 931 patients (JAKi, $n = 620$; placebo, $n = 311$) were included in this analysis. Three trials^{25- 27} evaluated this clinical endpoint at 12 weeks, and 1 trial²⁴ at 24 weeks. Those treated with JAKi demonstrated a statistically significant higher attainment of dactylitis resolution, vs those treated with placebo (RR 1.85, 95%CI [1.57– 2.16], $P < .00001$, $I^2 = 0\%$)

Safety

- Safety outcome analyses were performed at 12 weeks in 2 trials,^{26,27} 16 weeks in 1 trial²³ and 24 weeks in 2 trials.
- Pooled analysis of all reported adverse events demonstrated that JAKi were associated with a statistically significant higher overall relative risk of adverse events (RR 1.14, 95%CI [1.07– 1.21], $P = .0001$, $I^2 = 0\%$), and serious adverse events (RR 1.67, 95%CI [1.02– 2.74], $P = .04$, $I^2 = 2\%$) vs placebo.
- the pooled relative risk of treatment withdrawal secondary to an adverse event with a JAKi vs placebo was not statistically significant (RR 1.40, 95%CI [0.94– 2.10], $P = .10$, $I^2 = 0\%$)

Referenzen:

23. Mease P, Coates LC, Helliwell PS, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis (EQUATOR): results from a randomised, placebocontrolled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10162):2367- 2377.
24. McInnes IB, Anderson JK, Magrey M, et al. Trial of upadacitinib and adalimumab for psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1227- 1239.
25. Mease PJ, Lertratanakul A, Anderson JK, et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT- PsA 2. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(3):312- 320.
26. Mease P, Hall S, FitzGerald O, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1537- 1550.
27. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(16):1525- 1536.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This pooled analysis demonstrates the efficacy of JAKi in treating key clinical domains of PsA. However, they are associated with an increased risk of adverse events, including infection. Further studies are required to corroborate these findings and further elucidate the safety profile.

Mease PJ et al., 2021 [13].

Comparative effectiveness of guselkumab in psoriatic arthritis: results from systematic literature review and network meta-analysis

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung vor:

- Mease PJ et al., 2023 [14].

Fragestellung

The efficacy of the novel interleukin (IL)-23p19 inhibitor guselkumab for psoriatic arthritis (PsA) has recently been demonstrated in two phase 3 trials (DISCOVER-1 & -2) but has not been evaluated vs other targeted therapies for PsA. The objective was to compare guselkumab to targeted therapies for PsA for safety and joint and skin efficacy through network meta-analysis (NMA).

Methodik

Population:

- Active psoriatic arthritis
- ≥18 years of age

Intervention/Komparator:

- Anti-TNF α agents and their biosimilars: adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab, golimumab
- Anti-IL-12/23 agent: ustekinumab
- Anti-IL-23 agents: guselkumab, tildrakizumab, risankizumab
- Anti-IL-17A agents: brodalumab, ixekizumab, secukinumab, bimekizumab
- Anti PDE-4 agent: apremilas
- JAK inhibitor agent: tofacitinib, upadacitinib
- CTLA-4 agent: abatacep
- DMARDs: methotrexate, azathioprine, ciclosporin/ciclosporin A, leflunomide, sulfasalazine, oral/parenteral gold, 6-mercaptopurine, chloroquine, hydroxychloroquine, D-penicillamine, colchicine, etretinate, photochemotherapy/8-methoxypsoralen, somatostatin, bromocriptine, cimetidine, fumaric acid, 2-chlorodeoxyadenosine, parenteral nitrogen mustard, peptide T, radiation synovectomy with yttrium 90, total lymph node irradiatio
- Placebo

Endpunkte:

- No restriction on outcomes
- Outcomes of interest included American College of Rheumatology (ACR) 20/50/70 response, mean change from baseline in van der Heijde-Sharp (vdH-S) score, Psoriasis Area Severity Index (PASI) 75/90/100 response, as well as adverse events (AEs) and serious adverse events (SAEs).

Recherche/Suchzeitraum:

The search covered multiple databases including EMBASE, MEDLINEVR and Cochrane Central on the OVID platform. The original search was conducted in October 2018 and subsequently updated in January 2020 to expand the comparator scope.

Qualitätsbewertung der Studien:

- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) clinical effectiveness quality assessment checklist was used to appraise the validity of included studies

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 113 citations reporting on 66 trials were included in the qualitative review.
- Of the 66 trials, 26 (62 citations) were included in the quantitative synthesis (i.e. NMA)
- 13 targeted therapies for PsA

Charakteristika der Population:

Supplementary Table S2: Study and patient characteristics of studies included in NMAs

Author, Publication Date	Trial Name	Primary Timepoint (weeks)	Treatment*				Sample Size (N)	Mean Age (years)	Male (%)	Race (% Caucasian)	Body Weight (kg)	Duration of PsA (years)	Prior Biologic Use (%)	No. of swollen joints (mean)	No. of tender joints (mean)	BL PASI Score (mean)	PsO BSA >3% (%)	BL HAQ-DI score
			1	2	3	4												
Nash 2018 (44)	ACTIVE	16	PBO	APR 30 mg	NA	NA	219	49.4	43.9	97.7	91.4	3.8	0.0	9.5	17.8	NR	NR	1.2
Mease 2005 (45)	ADEPT	12	PBO	ADA 40 mg	NA	NA	313	48.9	55.6	95.5	85.7	9.5	0.0	14.3	24.9	7.9	NR	1.0
McInnes 2015 (46)	FUTURE 2	24	PBO	SEC 150 mg	SEC 300 mg	NA	298	47.8	NR	94.0	87.6	NR	35.0	11.7	22.6	13.2	47.7	1.2
Nash 2018 (47)	FUTURE 3	24	PBO	SEC 150 mg	SEC 300 mg	NA	414	49.8	45.2	94.7	85.6	7.5	31.9	10.1	21.6	9.8	45.7	1.2
Kivitz 2019 (48)	FUTURE 4	16	PBO	SEC 150mg w/o LD	SEC 150 mg	NA	341	49.1	41.9	99.7	85.1	6.1	27.0	9.7	20.1	NR	50.1	NR
Mease 2018 (49)	FUTURE 5	16	PBO	SEC 150 mg (w/o LD)	SEC 150 mg	SEC 300 mg	996	48.8	50.2	81.9	83.4	6.6	29.6	11.5	21.0	NR	51.6	1.3
Kavanaugh 2009 (50)	GO-REVEAL	14	PBO	GOL 50 mg	NA	NA	259	46.3	61.0	97.0	84.5	7.4	0.0	13.8	23.1	9.2	72.8	1.0
Kavanaugh 2017 (51)	GO-VIBRANT	14	PBO	GOL 2 mg/kg	NA	NA	480	46.2	51.9	99.6	83.6	5.8	0.0	14.1	25.6	10.0	82.0	1.3
Antoni 2005 (52)	IMPACT 2	14	PBO	IFX 5 mg/kg	NA	NA	200	46.8	61.0	94.5	86.2	8.0	0.0	14.2	24.9	10.8	85.0	1.1
Genovese 2007 (53)	NA	12	PBO	ADA 40 mg	NA	NA	100	49.1	54.0	96.0	90.0	7.4	0.0	18.3	27.3	NR	NR	0.9
Gladman 2017 (54)	OPAL-BEYOND	12	PBO	TOF 5 mg	NA	NA	262	49.3	45.0	91.0	85.0	9.5	100.0	11.3	20.2	NR	63.5	1.3
Mease 2017 (55)	OPAL-BROADEN	12	PBO	TOF 5 mg	ADA 40 mg	NA	318	48.2	49.0	98.0	83.0	6.3	0.0	11.4	19.4	NR	76.3	1.1
Kavanaugh 2014 (56)	PALACE 1	16	PBO	APR 30 mg	NA	NA	336	51.3	48.8	90.8	88.5	7.7	24.4	12.8	23.2	9.2	44.7	1.2
Cutolo 2016 (57)	PALACE 2	16	PBO	APR 30 mg	NA	NA	321	50.8	43.9	96.3	83.8	7.3	14.3	9.8	19.9	8.2	NR	1.2
Edwards 2016 (58)	PALACE 3	16	PBO	APR 30 mg	NA	NA	336	49.7	46.5	96.0	84.1	7.1	27.0	11.3	19.6	7.7	55.5	1.2
Wells 2018 (59)	PALACE 4	16	PBO	APR 30 mg	NA	NA	352	49.5	48.3	98.3	84.1	3.5	0.0	11.1	19.6	6.6	57.4	1.1
McInnes 2013 (60)	PSUMMIT 1	24	PBO	UST 45 mg	UST 90 mg	NA	615	47.7	53.7	96.6	88.4	6.6	0.0	13.5	23.5	11.3	71.5	1.2

Author, Publication Date	Trial Name	Primary Timepoint (weeks)	Treatment*				Sample Size (N)	Mean Age (years)	Male (%)	Race (% Caucasian)	Body Weight (kg)	Duration of PsA (years)	Prior Biologic Use (%)	No. of swollen joints (mean)	No. of tender joints (mean)	BL PASI Score (mean)	PsO BSA >3% (%)	BL HAQ-DI score
			1	2	3	4												
Ritchlin 2014 (61)	PSUMMIT 2	24	PBO	UST 45 mg	UST 90 mg	NA	312	48.3	47.4	98.4	90.3	8.0	57.7	14.2	25.5	12.2	77.2	1.3
Mease 2013 (62)	RAPID-PSA	12	PBO	CZP 200 mg	CZP 400 mg	NA	409	47.5	44.7	97.8	84.4	8.5	19.6	10.6	20.3	NR	61.6	1.3
Mease 2017 (63)	SPIRIT-P1	24	PBO	IXE 80 Q2W	IXE 80 Q4W	ADA 40 mg	417	49.5	46.0	94.0	85.6	6.7	0.0	11.0	20.1	6.1	69.5	1.2
Nash 2017 (64)	SPIRIT-P2	24	PBO	IXE 80 Q2W	IXE 80 Q4W	NA	363	51.9	46.6	92.0	88.7	10.0	100.0	12.3	23.3	5.9	56.0	1.2
Mease 2019 (16)	SPIRIT H2H	24	IXE 80mg Q4W/Q2W	ADA 40mg	NA	NA	566	47.9	55.0	76.5	83.6	6.3	0.0	10.4	20.2	7.8	100	1.3
Mease 2017 (65)	ASTRAEA	24	PBO	ABA 125 mg	NA	NA	424	50.4	45.0	92.6	NR	8.5	61.1	11.6	20.2	7.3	69.3	1.3
Mease 2004 (66)	NA	24	PBO	ETN 25 mg	NA	NA	205	47.4	50.9	90.5	NR	9.1	0.0	NR	NR	NR	NR	1.1
Janssen 2019 (42)	DISCOVER-1*	24	PBO	GUS 100 mg Q8W	GUS 100 mg Q4W	NA	381	48.4	51.2	91.6	86.0	6.7	31.0	9.9	19.2	8.5	65.4	1.2
Janssen 2019 (41)	DISCOVER-2*	24	PBO	GUS 100 mg Q8W	GUS 100 mg Q4W	NA	739	45.7	52.5	98.0	84.3	5.5	0.0	12.3	21.3	9.9	73.5	1.3

* Some trials include treatments or dose regimens that are not yet approved for administration in all regions. They have been excluded from this table and from primary analyses.
 * Data from the manufacturer-provided clinical study reports were extracted at the time of this review.
 ABA: abatacept; ADA: adalimumab; APL: apremilast; BIW: twice weekly; BL: baseline; BSA: body surface area; CERT: certolizumab; ETA: etanercept; GOL: golimumab; GUS: guselkumab; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; INF: infliximab; IXE: ixekizumab; LD: loading dose; NA: not available; N: number; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PBO: placebo; PsA: psoriatic arthritis; PsO: psoriasis; Q2W: every two weeks; Q4W: every four weeks; Q8W: every eight weeks; SEC: secukinumab; TOF: tofacitinib; UST: ustekinumab.

Qualität der Studien:

- overall, these assessments found the clinical trials included in NMAs to be of low risk of bias. The allocation concealment, blinding of personnel, and outcome assessment had unclear risk. A high risk of bias was rarely detected in any of the categories for any of the RCTs included in the NMAs

Supplementary Table S3: Risk of bias assessment of studies included in NMAs

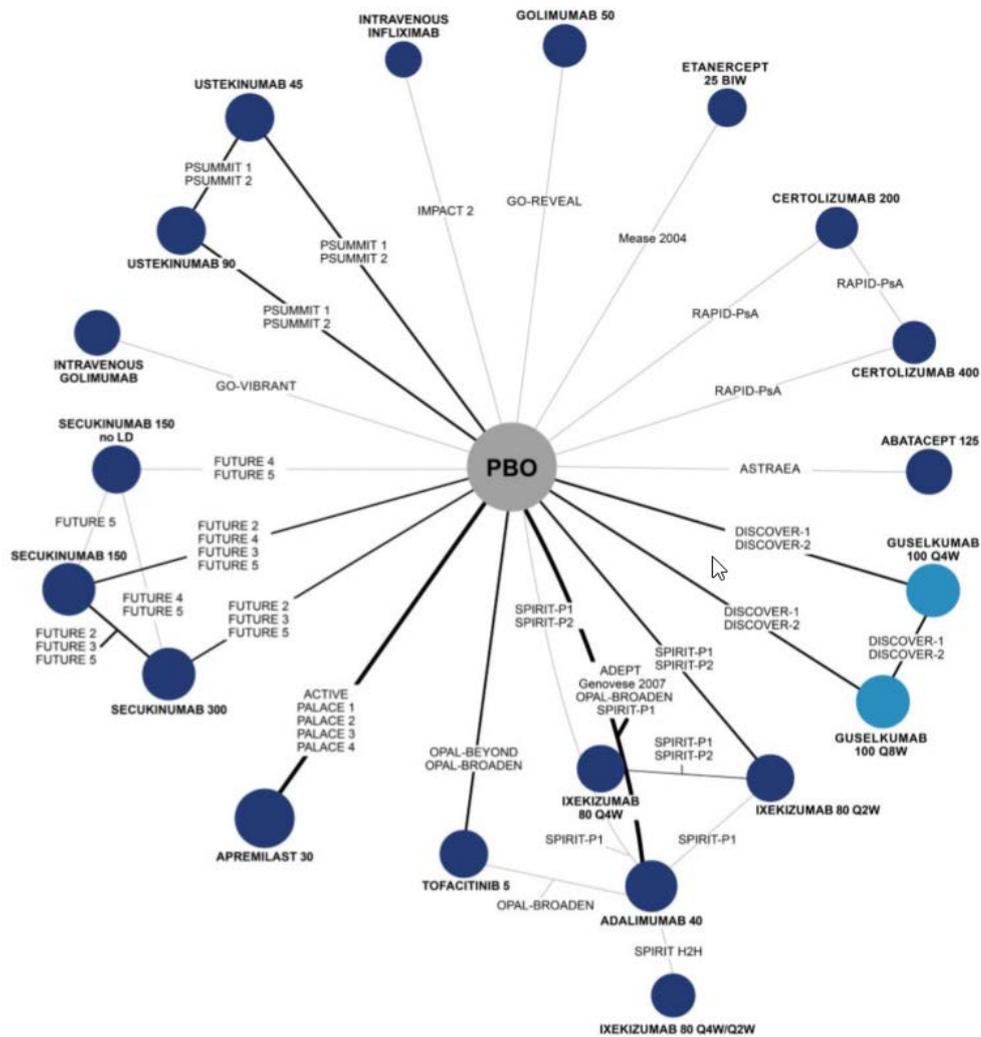
Author, Publication Date	Trial Name	Was randomization carried out appropriately?	Was the concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors?	Were the participants blind to treatment allocation?	Were the care providers blind to treatment allocation?	Were the outcome assessors blind to treatment allocation?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis?	If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?
Nash 2018 (44)	ACTIVE	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	Unclear	No	No	Yes	Unclear
Mease 2005 (45)	ADEPT	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Unclear	Unclear	No	No	Yes	Yes
McInnes 2015 (46)	FUTURE 2	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Unclear
Nash 2018 (47)	FUTURE 3	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	No
Kivitz 2019 (48)	FUTURE 4	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear	No	No	Yes	Unclear
Mease 2018 (49)	FUTURE 5	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Unclear
Kavanaugh 2009 (50)	GO-REVEAL	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Unclear
Kavanaugh 2017 (51)	GO-VIBRANT	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes
Antoni 2005 (52)	IMPACT 2	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes
Genovese 2007 (53)	Genovese 2007	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes
Gladman 2017 (54)	OPAL-BEYOND	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Unclear
Mease 2017 (55)	OPAL-BROADEN	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Unclear
Kavanaugh 2014 (56)	PALACE 1	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Cutolo 2016 (57)	PALACE 2	Unclear	Unclear	Yes	Unclear	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes
Edwards 2016 (58)	PALACE 3	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes
Wells 2018 (59)	PALACE 4	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes
McInnes 2013 (60)	PSUMMIT 1	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes
Ritchlin 2014 (61)	PSUMMIT 2	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes
Mease 2013 (62)	RAPID-PSA	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Mease 2017 (63)	SPIRIT-P1	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Unclear
Nash 2017 (64)	SPIRIT-P2	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Unclear
Mease 2019 (16)	SPIRIT H2H	Yes	Unclear	Yes	No	No	Yes	No	No	Yes	Unclear
Mease 2017 (65)	ASTRAEA	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Unclear
Mease 2004 (66)	Mease 2004	Unclear	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes

Note: the DISCOVER-1 and DISCOVER-2 trials have not been included in the risk of bias assessment as they were identified through clinical study reports provided directly by the manufacturer.

Studienergebnisse:

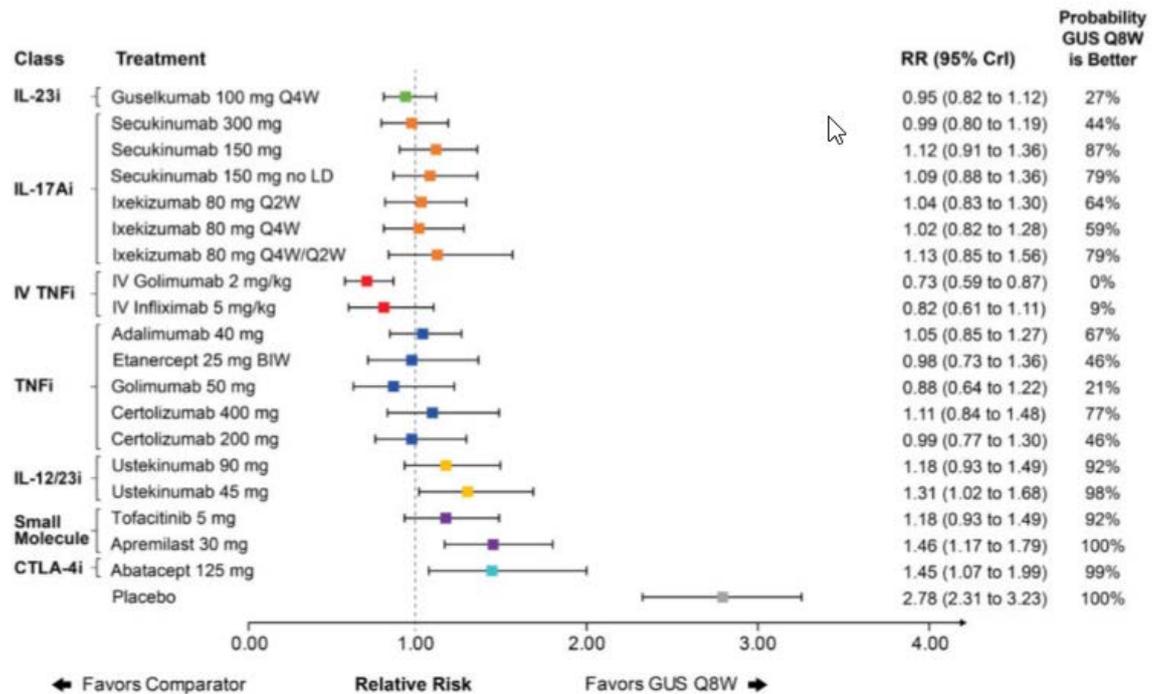
- Network meta-analysis results
 - For ACR 20 response, guselkumab 100mg every 8weeks (Q8W) was comparable to IL-17A inhibitors and subcutaneous tumor necrosis factor (TNF) inhibitors.

Fig. 2 Evidence network for ACR 20



Treatment nodes are sized to reflect the proportionate number of patients randomized to each treatment in the network. Thickness of lines between nodes corresponds to the number of RCTs connecting treatments. BIW: biweekly; LD: loading dose; PBO: placebo; Q2W: every 2 weeks; Q4W: every 4 weeks; Q8W: every 8 weeks.

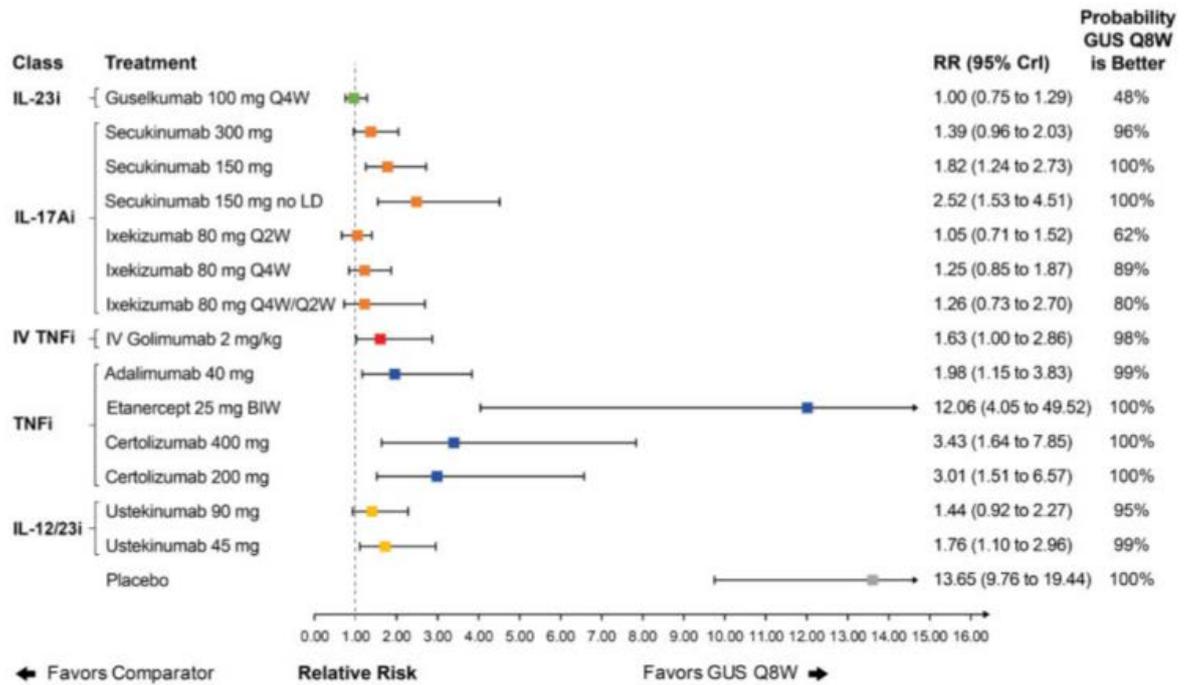
Fig. 3 Forest plot with pairwise comparisons of guselkumab Q8W vs all comparators for ACR 20



Comparisons are shown in terms of RRs and 95% CrIs. Treatments are grouped by therapeutic class. The vertical dotted line represents a RR of 1.00. The probability that guselkumab Q8W is better is also shown for each comparator. For the full league table of results, please consult the [supplementary appendix](#), available at *Rheumatology* online. ACR: American College of Rheumatology; BIW: biweekly; CrI: credible interval; CTLA-4i: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; GUS: guselkumab; IL-17Ai: interleukin-17A inhibitor; IL-12/23i: interleukin-12/23 inhibitor; IL-23i: interleukin-23 inhibitor; IV: intravenous; LD: loading dose; Q2W: every 2 weeks; Q4W: every 4 weeks; Q8W: every 8 weeks; RR: relative risk; TNFi: tumor necrosis factor inhibitor.

- Similar findings were observed for ACR 50 and 70.
- For vdH-S score, guselkumab Q8W was comparable to other agents except intravenous TNF therapies.
- Results for PASI 75 and PASI 90 response suggested guselkumab Q8W was better than most other agents. For PASI 100, guselkumab Q8W was comparable to other active agents.

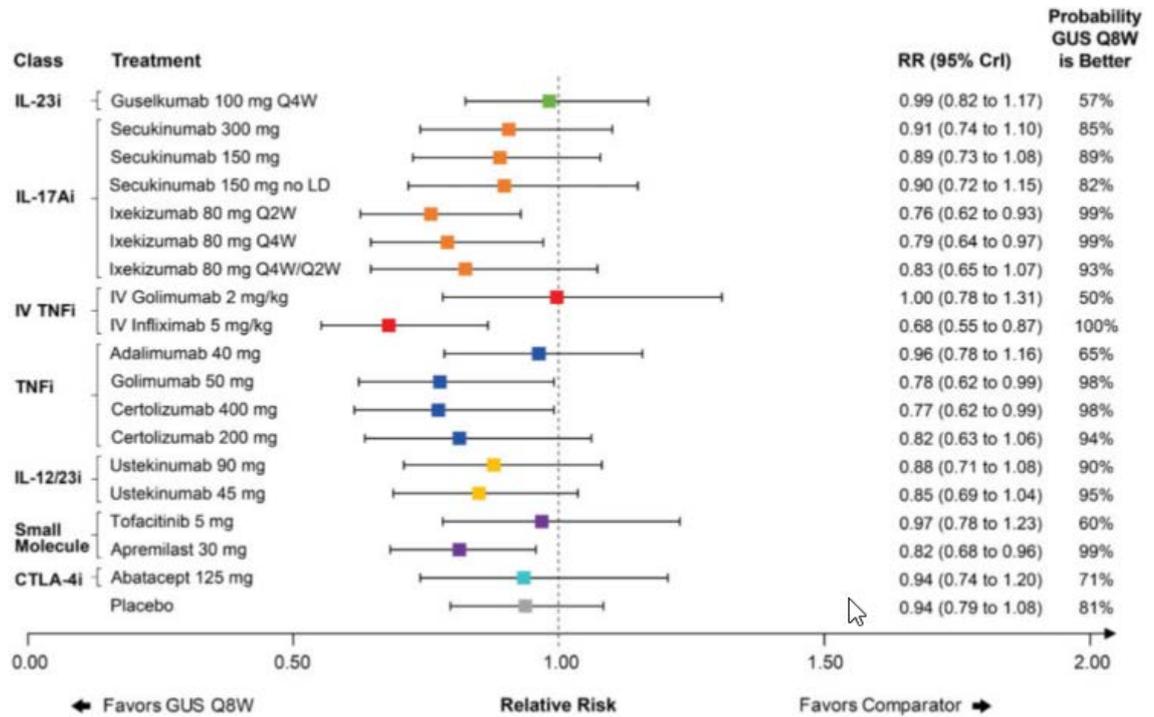
FIG. 5 Forest plot with pairwise comparisons of guselkumab Q8W vs all comparators for PASI 90



Comparisons are shown in terms of RRs and 95% CrIs. Treatments are grouped by therapeutic class. The vertical dotted line represents a RR of 1.00. The probability that guselkumab Q8W is better is also shown for each comparator. For the full league table of results, please consult the [supplementary appendix](#), available at *Rheumatology* online. BIW: biweekly; CrI: credible interval; CTLA-4i: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; GUS: guselkumab; IL-17Ai: interleukin-17A inhibitor; IL-12/23i: interleukin-12/23 inhibitor; IL-23i: interleukin-23 inhibitor; IV: intravenous; PASI: Psoriasis Area Severity Index; LD: loading dose; Q2W: every 2 weeks; Q4W: every 4 weeks; Q8W: every 8 weeks; RR: relative risk; TNFi: tumor necrosis factor inhibitor.

- For AEs and SAEs, guselkumab Q8W ranked highly but comparative conclusions were uncertain.

Fig. 6 Forest plot with pairwise comparisons of guselkumab Q8W vs all comparators for AEs



Comparisons are shown in terms of RRs and 95% CrIs. Treatments are grouped by therapeutic class. The vertical dotted line represents a RR of 1.00. The probability that guselkumab Q8W is better is also shown for each comparator. For the full league table of results, please consult the [supplementary appendix](#), available at *Rheumatology* online. AEs: adverse events; CrI: credible interval; CTLA-4i: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; GUS: guselkumab; IL-17Ai: interleukin-17A inhibitor; IL-12/23i: interleukin-12/23 inhibitor; IL-23i: interleukin-23 inhibitor; IV: intravenous; LD: loading dose; Q2W: every 2 weeks; Q4W: every 4 weeks; Q8W: every 8 weeks; RR: relative risk; TNFi: tumor necrosis factor inhibitor.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, analyses suggest that guselkumab has joint efficacy (i.e. ACR and vdH-S score) comparable to IL-17A and subcutaneous TNF inhibitors while offering particularly robust efficacy on skin manifestations through the placebo-controlled trial period. Guselkumab ranked highly in analyses of AEs and SAEs, but rarity of events led to significant uncertainty in pairwise comparisons. Overall, guselkumab offers favorable outcomes for patients with PsA by improving both rheumatological and dermatological outcomes coupled with a favorable safety profile.

Kommentare zum Review

- Funding: This work was supported by Janssen Research and Development.

Campanaro F et al., 2021 [1].

JAK inhibitors and psoriatic arthritis: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

The aim of our systematic review was to evaluate the efficacy and safety of JAKinhibs for the treatment of patients affected by PsA, in comparison with conventional therapy.

Methodik

Population:

- PsA

Intervention:

- JAKinhibs

Komparator:

- compared to placebo in addition to the standard of care

Endpunkte:

- Efficacy:
 - primary efficacy outcome was the number of patients who achieved the response rate of the American College of Rheumatology 20 score (ACR20)
 - 1) ACR50; 2) ACR70; 3) minimal disease activity (MDA); 4) Psoriasis Area and Severity Index 75 (PASI75); 5) resolution of enthesitis according to the Leeds Enthesitis Index (LEI); 6) resolution of dactylitis according to the Leeds Dactylitis Index (LDI) or the Dactylitis Severity Score (DSS); 7) change from baseline of Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI); 8) change from baseline of Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue (FACIT-F).
- Safety
 - The primary safety outcome was the number of patients who had serious adverse events (SAEs).

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE and the EMBASE (up to April 10th, 2021)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane criteria

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Five RCTs were finally included after the selection process, for a total of 3293 PsA patients

In summary, two were phase III studies on Tofacitinib (OPAL Beyond and OPAL Broaden), one was a phase II study on Filgotinib (EQUATOR) and two were phase III studies on **Upadacitinib (SELECT PsA1 and SELECT PsA2)**.

Charakteristika der Population:

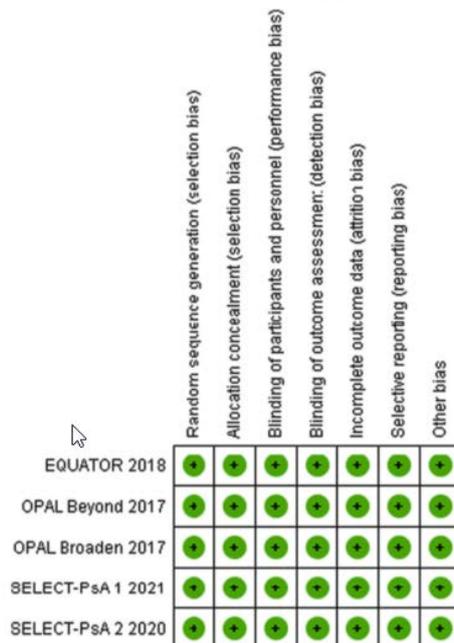
Table 1
Characteristics of patients at baseline: plus-minus values are means \pm SD.

	Equator		OPAL Beyond		OPAL Broaden		SELECT-PsA 1		SELECT-PsA 2	
	Filgotinib 200 mg	Placebo	Tofacitinib 5 mg	Placebo	Tofacitinib 5 mg	Placebo	Upadacitinib 15 mg	Placebo	Upadacitinib 15 mg	Placebo
Number of patients	65	66	131	131	107	105	429	423	211	212
Mean age	49.0 \pm 12.2	50 \pm 10.9	49.5 \pm 12.2	49.0 \pm 12.6	49.4 \pm 12,6	47.7 \pm 12.3	51.6 \pm 12.2	50.4 \pm 12.2	53 \pm 12	54.1 \pm 11.5
Gender (W/M)	36/29	30/36	64/67	80/51	57/50	56/49	238/191	211/212	113/98	120/92
Mean duration of PsA, (years)	7 \pm 6.7	7 \pm 6.2	9.6 \pm 7.6	9.4 \pm 8.1	7.3 \pm 8.2	6.4 \pm 6.4	6.2 \pm 7.4	6.2 \pm 7.0	9.6 \pm 8.4	11.0 \pm 10.3
Swollen-joint count	11.6 \pm 5.1	12.7 \pm 6.7	12.1 \pm 10.6	10.5 \pm 9.0	12.9 \pm 9.9	11.5 \pm 8.8	11.6 \pm 9.3	11.0 \pm 8.2	11.3 \pm 8.2	12.0 \pm 8.9
Tender-joint count	18.3 \pm 9.2	21.6 \pm 13.2	20.5 \pm 13.0	19.8 \pm 14.9	20.5 \pm 12.6	20.6 \pm 14.4	20.4 \pm 14.7	20.0 \pm 14.3	24.9 \pm 17.3	25.3 \pm 17.6
Mean CRP (mg/L)	13.91 \pm 9.8	10.9 \pm 17.2	5.7 (0.2-126.0)	4.4 (0.2-164.0)	4.8 (0.2-115.0)	5.0 (0.2-113.0)	Not Reported	Not Reported	11.2 \pm 18.5	10.4 \pm 18.5
Affected body-surface area \geq 3%	65%	61%	61%	66%	77%	78%	49.9%	49.9%	61.6%	61.8%
HAQ-DI score	1.43 \pm 0.5	1.36 \pm 0.6	1.3 \pm 0.7	1.3 \pm 0.8	1.2 \pm 0.6	1.1 \pm 0.6	1.2 \pm 0.7	1.1 \pm 0.6	1.10 \pm 0.6	1.23 \pm 0.7
Presence of Enthesitis	58%	74%	63%	71%	70%	62%	62.9%	57%	63%	67.9%
Presence of Dactylitis	nr	nr	50%	48%	57%	55%	31.7%	29.8%	26.1%	30.2%
Oral glucocorticoid use on day 1	26%	24%	28%	24%	27%	17%	17%	16.5%	10.4%	11.3%
Concomitant use of CsDMARDs	72%	76%	100%	100%	100%	100%	82.3%	82%	46.4%	47.2%
Concomitant use of Methotrexate	63%	65%	75%	77%	85%	88%	69.7%	69.2%	37.9%	38.7%
Previous use of any bDMARDs	17%	14%	100%	100%	3%	3%	0%	0%	100%	100%

Legend: PsA Psoriatic Arthritis, CRP C-reactive protein, HAQ Health assessment questionnaire, CsDMARDs conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs, bDMARDs biologic disease modifying antirheumatic drugs.

Qualität der Studien:

- All five studies were judged at low risk of bias according to Cochrane criteria (Fig. 2)
- funnel plot analysis does not suggest the presence of publication bias



○ Fig. 2. Risk of bias table.

Studienergebnisse:

- efficacy for arthritis
 - JAKinhibs was significantly associated with a higher response rate compared to placebo (OR 3.78, 95% CI 2.72–5.24, $I^2 = 57%$, random effect model), as measured by the primary outcome ACR20 (Fig. 3). Among secondary efficacy outcomes,

JAKinhibs also showed a significantly higher ACR50 response rate (OR 4.31, 95% CI 2.89–6.43, $I^2 = 52\%$, random effect model), ACR70 response rate (OR 4.65, 95% CI 2.26–9.57, $I^2 = 62\%$, random effect model) and MDA (OR 4.10, 95% CI 2.34–7.18, $I^2 = 68\%$, random effect model), compared to placebo.

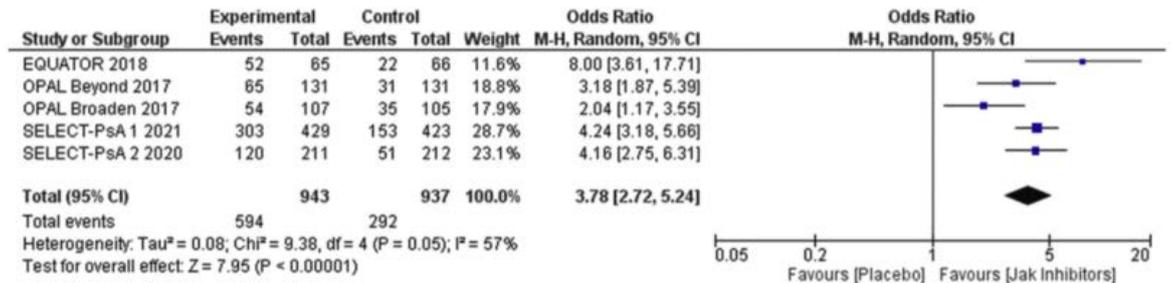


Fig. 3. ACR20 response Filgotinib 200 mg - Tofacitinib 5 mg - Upadacitinib 15 mg.

- Efficacy for other clinical outcomes (cutaneous and enthesal involvement, dactylitis)
 - PASI75 response rate was evaluated only in patients who present at study entry at least 3% of their body surface area affected by psoriasis in all the studies. JAKinhibs showed a higher PASI75 response rate compared to placebo (OR 4.41, 95% CI 2.84–6.84, $I^2 = 52\%$, random effect model) (Fig. 4). [...]

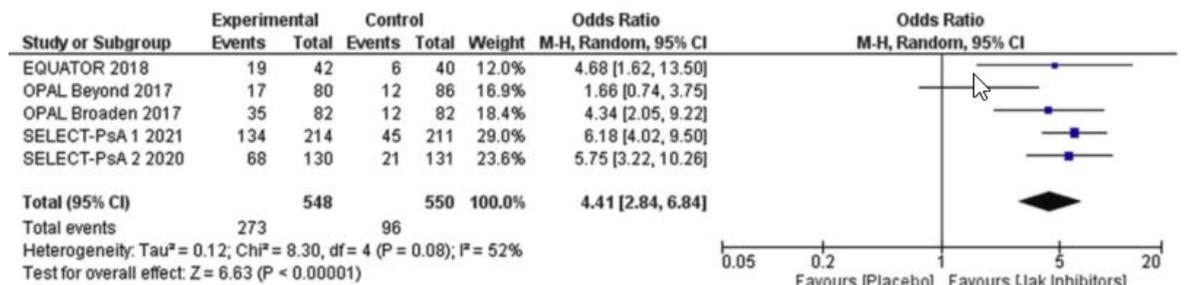


Fig. 4. PASI75 response Filgotinib 200 mg - Tofacitinib 5 mg - Upadacitinib 15 mg.

- Efficacy in patients reported outcomes
 - JAKinhibs were associated with a statistically significant improvement in HAQ-DI (mean difference -0.25 95% CI -0.29 - -0.20, $I^2 = 0\%$, fixed effect model) and fatigue measured by FACIT-F (mean difference 3.56 95% CI 2.74–4.38, $I^2 = 0\%$, fixed effect model), as compared to placebo.
- Safety outcomes
 - JAKinhibs was associated with a non-statistically significant different risk of SAEs as compared to placebo (OR 1.12, 95% CI 0.14–2.82, $I^2 = 46\%$, random effect model) (Fig. 5). [...]

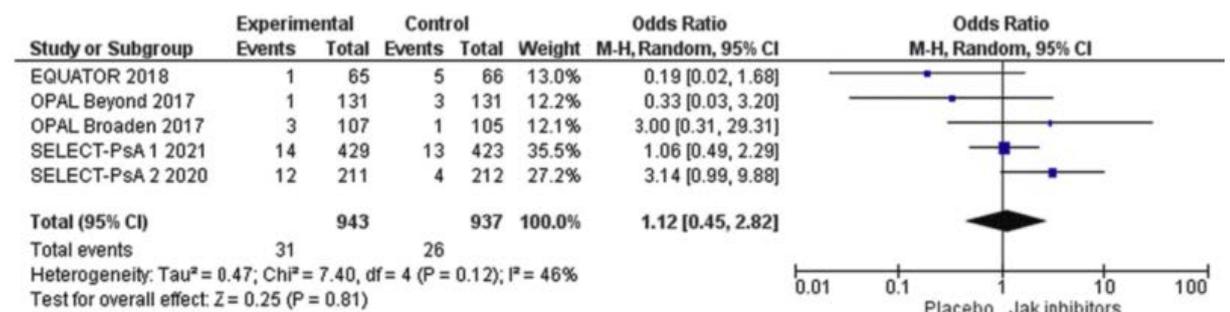


Fig. 5. Serious adverse events Filgotinib 200 mg - Tofacitinib 5 mg - Upadacitinib 15 mg.

○

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, waiting for long-term safety data and head to head comparative RCTs with bDMARDs, our systematic review and metaanalysis found a statistically significant benefit of JAKinhibs for the treatment of PsA as compared to placebo, in addition to standard of care.

Gao Q et al., 2021 [6].

Efficacy and safety of IL-17 inhibitors for patients with psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

The efficacy and safety of IL-17 inhibitors for patients with Psoriatic arthritis (PsA) is still a controversial issue. To estimate the efficacy and safety of IL-17 inhibitors in the treatment of PsA, we conducted this systematic review and meta-analysis.

Methodik

Population:

- participants aged 18 years old or older with PsA

Intervention:

- IL-17 inhibitors

Komparator:

- placebo or other active treatments

Endpunkte:

- ACR20, ACR50, ACR70, PASI70, PASI 90 and/ or drug-related adverse events (including serious adverse events, infection, respiratory tract infection, any candida infections, urinary tract infection, hepatic events, allergic reactions or hypersensitivities, injection site reactions, nasopharyngitis, headache, diarrhea, and inflammatory bowel disease)

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (from their earliest records to September 2020), EMBASE (from their earliest records to September 2020), and the Cochrane Library database (from their earliest records to September 2020).

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 studies with 5327 patients

Charakteristika der Population:

Table I. Baseline characteristics of patients in meta-analysis.

	Phase	Age (years)	Male (%)	Weight (kg)	Interventions	Controls	No. of patients	MTX use, %	TNF- α naïve, %	Study Primary outcomes	Secondary outcomes
BE ACTIVE2020	IIb	49.3 \pm 12.4	60.0	85.7 \pm 18.5	Bimekizuma	Placebo	206	63.6	NA	ACR at week 12	PASI
EXCEED 2020	III	49.0 \pm 12.4	51.2	83.8 \pm 18.7	Secukinumab	Adalimumab	853	NA	NA	ACR at week 52	PASI
FUTURE 1 2015	III	49 \pm 11.7	45.54	82.9 \pm 20.5	Secukinumab	Placebo	606	60.7	70.6	ACR at week 24	PASI
FUTURE 2 2015	III	47.9 \pm 12.1	46.6	87.1 \pm 19.7	Secukinumab	Placebo	397	46.6	65.0	ACR at week 24	PASI
FUTURE 3 2018	III	49.8 \pm 12.4	45.2	85.6 \pm 19.4	Secukinumab	Placebo	414	47.6	68.1	ACR at week 24	PASI
FUTURE 4 2019	III	49 \pm 12.1	41.9	85.1 \pm 20.3	Secukinumab	Placebo	341	49.9	76.3	ACR at week 16	PASI
FUTURE 5 2018	III	48.6 \pm 12.4	50.2	83.4 \pm 19.3	Secukinumab	Placebo	996	50.1	70.4	ACR at week 16	PASI
Mease et al. 2014	II	52.7 \pm 12.4	36.3	90.7 \pm 21.3	Brodalumab	Placebo	168	50.0	NA	ACR at week 12	PASI
SPIRIT-P1 2017	III	49.5 \pm 11.9	46.0	85.6 \pm 20.9	Ixekizumab	Placebo; Adalimumab	417	14.6	54.2	ACR at week 24	PASI
SPIRIT-P2 2017	III	51.9 \pm 12.1	46.6	88.6 \pm 21.7	Ixekizumab	Placebo	363	NA	41.1	ACR at week 24	PASI
SPIRIT-H2H 2020	IIIb/IV	47.9 \pm 12.1	55.1	83.6 \pm 19.1	Ixekizumab	Adalimumab	566	NA	59.4	ACR at week 12	NA

TNF, tumor necrosis factor; MTX, Methotrexate; ACR, American College of Rheumatology; PASI, Psoriasis Area Severity Index; NA, not available.

Qualität der Studien:

- the inherent risks of bias of trials were generally low.
- Statistical testing showed no evidence of publication bias for ACR20 (Begg's test $z = 1.58$, $p = 0.12$)

Table III. Inherent risk of bias of included trials.

Trial	Sequence generation	Allocation concealment	Blinding			Incomplete outcome data	Selective outcome reporting	Other source of bias
			Participants	Personnel	Outcome assessors			
BE ACTIVE2020	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	UNCLEAR
EXCEED 2020	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	HIGH	LOW	UNCLEAR
FUTURE 1 2015	LOW	UNCLEAR	LOW	LOW	UNCLEAR	HIGH	UNCLEAR	UNCLEAR
FUTURE 2 2015	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	UNCLEAR
FUTURE 3 2018	LOW	UNCLEAR	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	UNCLEAR
FUTURE 4 2019	LOW	UNCLEAR	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	UNCLEAR
FUTURE 5 2018	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	UNCLEAR
Mease 2014	LOW	UNCLEAR	LOW	LOW	LOW	HIGH	LOW	UNCLEAR
SPIRIT-P1 2017	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	UNCLEAR
SPIRIT-P2 2017	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	LOW	UNCLEAR
SPIRIT-H2H 2020	LOW	LOW	HIGH	HIGH	LOW	LOW	LOW	UNCLEAR

Assessment of risk bias according to the Cochrane collaboration tool, low risk of bias was represented as "LOW" and high risk was "HIGH".

Studienergebnisse:

- Primary outcomes included the response rates of ACR20, ACR50 and ACR70
 - Our results showed that IL-17 inhibitors were 1.29 times more likely to achieve an ACR20 response (RR 1.29, 95% CI 1.22 to 1.37, $p < 0.0001$; $I^2 = 93.5\%$, Figure 2A), 1.44 times for ACR50 response (RR 1.44, 95% CI 1.31 to 1.58, $p < 0.0001$; $I^2 = 91.6\%$, Figure 2B) and 1.28 times for ACR70 response (RR 1.28, 95% CI 1.11 to 1.49, $p < 0.0001$; $I^2 = 48.4\%$, Figure 2C) compared with the control group.
 - Compared with TNF inhibitor adalimumab, IL-17 inhibitors did not show the above advantages in ACR20 (RR 1.02, 95% CI 0.95 to 1.09, $p = 0.55$, Figure 3) and ACR50 (RR 1.09, 95% CI 0.99 to 1.21, $p = 0.09$, Figure 4) responses, but they were associated with a higher response rate of ACR70 (RR 1.20, 95% CI 1.03 to 1.39, $p = 0.02$, Figure 5).

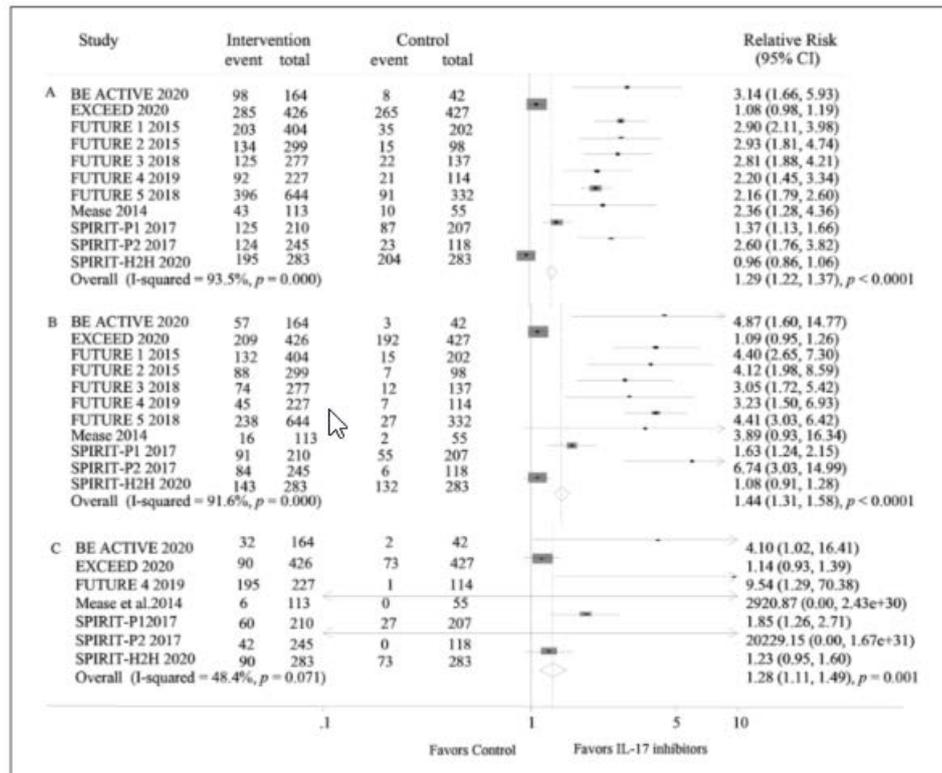


Figure 2. Effects of IL-17 inhibitors compared with placebo or other active control for the responses of ACR20 (A), ACR50 (B) and ACR70 (C) in patients with psoriatic arthritis.

- Adverse events

Table II. Adverse events reported in the included studies.

Adverse events	Studies reporting	Intervention (n/n)	Control (n/n)	RR (95% CI)	p value
Any adverse event	6	1043/1683	650/961	0.98 (0.93,1.04)	0.56
Serious adverse events	8	77/2205	58/1142	0.72 (0.50,1.03)	0.07
Infection	7	734/2241	486/1377	1.05 (0.96,1.15)	0.26
Respiratory tract infection	8	218/2525	131/1380	0.95 (0.77,1.17)	0.61
Any Candida infections	8	53/2883	13/1748	1.99 (1.004,3.81)	0.04
Urinary tract infection	4	46/1485	17/685	1.20 (0.69,2.09)	0.52
Hepatic events	3	43/829	23/367	0.80 (0.43,1.32)	0.38
Allergic reactions or hypersensitivities	4	77/1374	80/1035	0.72 (0.52,0.99)	0.045
Injection site reactions	6	210/2153	79/1422	1.57 (1.16,2.14)	0.004
Nasopharyngitis	7	186/2184	315/1244	1.02 (0.82,1.26)	0.87
Headache	8	136/2848	72/1576	1.13 (0.85,1.50)	0.41
Diarrhea	7	100/2444	73/1374	0.84 (0.62,1.14)	0.27
Inflammatory bowel disease	5	7/2024	0/1322	3.54 (0.62,20.09)	0.15

Anmerkung/Fazit der Autoren

This study provides a clear proof of beneficial effects of IL-17 inhibitors in improving joint disease activity in patients with PsA with an acceptable safety profile. In the presence of relevant skin involvement, IL-17 inhibitors would be preferred over a TNF- α inhibitor adalimumab. More trials that compared IL-17 inhibitors with TNF- α inhibitors are needed to build more evidence for recommending these agents as first-line biologic treatment of active PsA

Garcia-Leal M et al., 2021 [7].

Does current evidence on disease-modifying antirheumatic drugs for psoriatic arthritis reinforce an effect on radiographic progression? Results from a systematic review and meta-analysis

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Wu D et al., 2020 [26]

Fragestellung

This study aims to estimate the effect of synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) on radiographic progression and quality of life in adult patients with psoriatic arthritis.

Methodik

Population:

- adult patients (≥ 18 years) diagnosed with psoriatic arthritis (as established by the CASPAR criteria)

Intervention:

- synthetic and/or biologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)

Komparator:

- any different active treatment or placebo

Endpunkte:

- radiographic progression
- quality of life

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase, Web of Science, Scopus, and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCRCT), from each database's inception to May 15, 2020.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool for randomized trials 2.0 (RoB 2.0)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 16 trials, comprising 6,833 patients,

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of included studies

Author (year)	Acronym	Intervention	Posology	Patients (n)	Age, mean (SD)	% Female	PsA duration, years, mean (SD)	% Baseline MTX use	% Baseline GC use
				Total					
				DMARD Placebo	DMARD Placebo	DMARD Placebo	DMARD Placebo	DMARD Placebo	DMARD Placebo
Mease (2004)	No acronym	Etanercept	25 mg 2×/week	205					
				101	47.6 (ND)	47	9.0 (ND)	42	19
				104	47.3 (ND)	55	9.2 (ND)	41	15
Mease (2005)	ADEPT	Adalimumab	40 mg/2 weeks	315					
				153	48.6 (12.5)	43.7	9.8 (8.3)	51	ND
				162	49.2 (11.1)	45.1	9.2 (8.7)	50	ND
Antoni (2005)	IMPACT 1	Infliximab	5 mg/kg/8 weeks	104					
				52	45.7 (11.1)	42.3	11.7 (9.8)	ND	ND
				52	45.2 (9.7)	42.3	11.0 (6.6)	ND	ND
Antoni (2005)	IMPACT 2	Infliximab	5 mg/kg/8 weeks	200					
				100	47.1 (12.8)	29	8.4 (7.2)	47	15
				100	46.5 (11.3)	49	7.5 (7.8)	45	10
Fraser (2005)	No acronym	CSA + MTX	2.5 to 4 mg/kg daily	72					
		MTX		38	46.8 (11.5)	71	3.4 (2.8)	100	5
				34	47.1 (10.8)	56	3.5 (3.5)	100	0
Kavanaugh (2009)	GO REVEAL	Golimumab	50 mg/4 weeks	405					
			100 mg/4 weeks	146	45.7 (10.7)	39	7.2 (6.8)	49	13
			Combined	146	48.2 (10.9)	41	7.7 (7.8)	47	18
				292					
				113	47.0 (10.6)	39	7.6 (7.9)	48	17
McInnes (2013)	PSUMMIT 1	Ustekinumab	45 mg/12 weeks	615					
			90 mg/12 weeks	205	48.0 (39.0–55.0) ^a	48.3	3.4 (1.2–9.2) ^a	48	18
			Combined	204	47.0 (38.5–54.0) ^a	43.1	4.9 (1.7–8.3) ^a	50	14
				409					
				206	48.0 (38.5–56.0) ^a	47.6	3.6 (1.0–9.7) ^a	47	16
Ritchlin (2014)	PSUMMIT 2	Ustekinumab	45 mg/12 weeks	312					
			90 mg/12 weeks	103	49.0 (40.0–56.0) ^a	53.4	5.3 (2.3–12.2) ^a	52	20
			Combined	105	48.0 (41.0–57.0) ^a	53.3	4.5 (1.7–10.3) ^a	50	15
				208					
				104	48.0 (38.5–56.0) ^a	51	5.5 (2.3–12.2) ^a	47	13

Table 1 (continued)

Author (year)	Acronym	Intervention	Posology	Patients (n)	Age, mean (SD)	% Female	PsA duration, years, mean (SD)	% Baseline MTX use	% Baseline GC use	
Mease (2014)	RAPID-PSA	Certolizumab Pegol	200 mg/2 weeks	138	48.2 (12.3)	53.6	9.6 (8.5)	64	ND	
			400 mg/4 weeks	135	47.1 (10.8)	54.1	8.1 (8.3)	65	ND	
			Combined	273						
				136	47.3 (11.1)	58.1	7.9 (7.7)	62	ND	
Mease (2015)	FUTURE 1	Secukinumab	150 mg/4 weeks	202	49.6 (11.8)	52.5	ND	60	17	
			75 mg/4 weeks	202	48.8 (12.2)	58.4	ND	60	17	
			Combined	404						
				202	48.5 (11.2)	52.5	ND	62	13	
Kavanaugh (2017)	GO-VIBRANT	Golimumab	2 mg/kg/8 weeks	241	45.7 (11.3)	46.9	6.2 (6.0)	68	27	
				239	46.7 (12.5)	49.4	5.3 (5.9)	73	28	
				417						
Mease (2017)	SPIRIT P1	Ixekizumab	80 mg/2 weeks	107	49.8 (12.6)	53.4	7.2 (8.0)	56	ND	
			80 mg/4 weeks	103	49.1 (10.1)	57.9	6.2 (6.4)	52	ND	
			Combined	210						
				101	48.6 (12.4)	49.5	6.9 (7.5)	53	ND	
Mease (2017)	OPAL	Adalimumab	40 mg/2 weeks	106	50.6 (12.3)	54.7	6.3 (6.9)	56	ND	
				422						
				107	49.4 (12.6)	53	7.3 (8.2)	85	27	
				104	46.9 (12.4)	60	5.4 (5.8)	88	11	
Mease (2017)	ASTRAEA	Abatacept	125 mg/week	213	51.0 (10.7)	56.8	8.3 (8.1)	61	26	
				211	49.8 (11.3)	53.1	8.8 (8.3)	60	24	
				424						
				106	47.4 (11.3)	47	5.3 (5.3)	75	22	
Mease (2017)	ASTRAEA	Abatacept	125 mg/week	213	51.0 (10.7)	56.8	8.3 (8.1)	61	26	
				211	49.8 (11.3)	53.1	8.8 (8.3)	60	24	
				424						
				105	47.7 (12.3)	53	6.4 (6.4)	88	17	
Mease (2018)	FUTURE 5	Secukinumab	300 mg with LD/4 weeks	222	48.9 (12.8)	51.4	6.7 (8.3)	51	15	
			150 mg with LD/4 weeks	220	48.4 (12.9)	49.5	6.7 (7.1)	49	20	
				996						
				222	48.8 (11.8)	45.9	6.2 (6.1)	54	17	
Mease (2019)	SEAM-PSA	MTX	20 mg/week	284	48.7 (13.1)	56.3	3.6 (6.8)	100	ND	
				284	48.5 (13.5)	46.8	3.1 (6.0)	0	ND	
				283	48.1 (12.7)	49.1	3.0 (6.0)	100	ND	
				664						
				332	49.0 (12.1)	51.5	6.6 (7.6)	48	16	
				851						
				284	48.7 (13.1)	56.3	3.6 (6.8)	100	ND	
				284	48.5 (13.5)	46.8	3.1 (6.0)	0	ND	
				283	48.1 (12.7)	49.1	3.0 (6.0)	100	ND	
				283	48.1 (12.7)	49.1	3.0 (6.0)	100	ND	

All studies used a modified total Sharp score, except ‡ that used the Larsen score

CSA, ciclosporin; GC, glucocorticoid; MTX, methotrexate; LD, loading dose; DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; SD, standard deviation; ND, no data; PsA, psoriatic arthritis

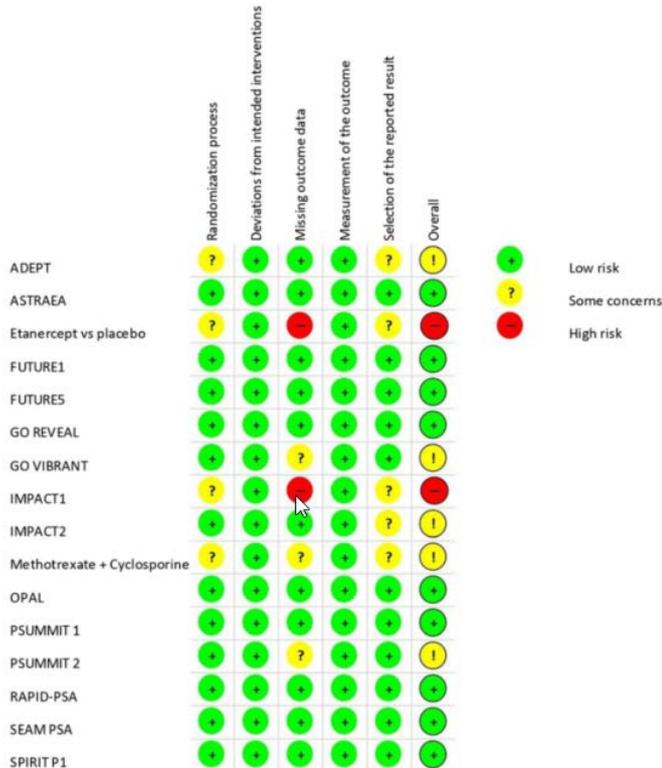
^aMedian (interquartile range)

^bData at 48 weeks

^cData at 50 weeks

Qualität der Studien:

- Overall risk of bias was rated as moderate, with nine studies considered at low risk [25, 26, 28, 31, 32, 34, 35, 38], five with some concerns [24, 30, 33, 36, 37], and two at high risk [23, 29].



Studienergebnisse:

- In adult patients with psoriatic arthritis, exposure to a biologic agent (regardless of bDMARD class) significantly reduced the radiographic progression of the disease (MD: - 0.66; [95% CI - 0.97 to - 0.34]; P < .00001; I2 = 100%) (Fig. 3) as measured by the van der Heijde-modified total Sharp score (vdH-mTSS)

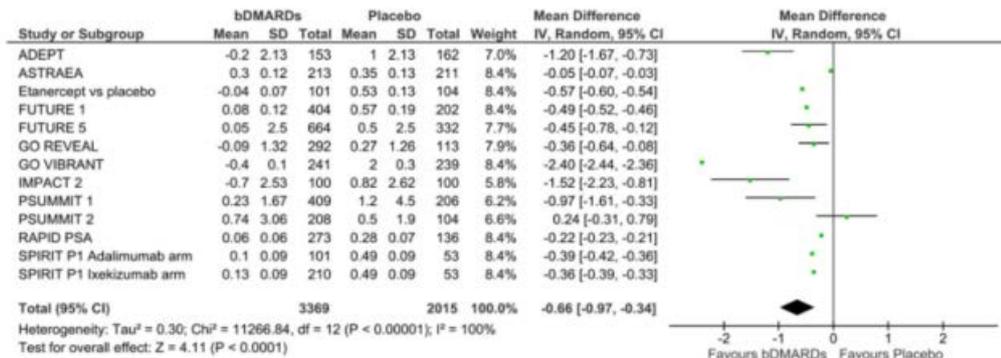


Fig. 3 Mean difference and 95% CIs for the effect of bDMARDs on radiographic progression at 24 weeks of treatment. IV, inverse variance

- Also, improvement in health-related quality of life, reported with the HAQ-DI score was shown in an analysis of twelve studies that measured this outcome (MD: - 0.21; [95% CI - 0.25 to - 0.18]; P < .00001; I2 = 97%) (Fig. 4).

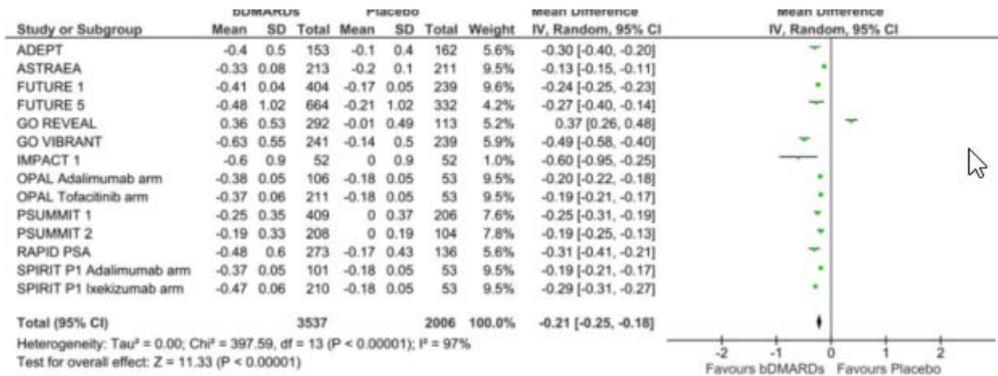


Fig. 4 Mean difference and 95% CIs for the effect of bDMARDs on health-related quality of life at 24 weeks of treatment. IV, inverse variance

- Two trials evaluated radiographic outcomes with csDMARDs. According to one of these studies, the addition of cyclosporine (CSA) to methotrexate (MTX) does not reduce radiographic progression as compared to MTX alone. Similarly, another trial reported significantly less radiological damage with etanercept monotherapy compared to MTX alone (P = 0.014).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, the results of this systematic review and meta-analysis of RCTs suggest a better control of radiological damage with bDMARDs, as compared to placebo, after 24 weeks of treatment. However, the true intervention effect is exceedingly different in the currently best available evidence, in a manner that it cannot be determined with confidence. Further research is required to assess long-term outcomes and to control the heterogeneity between studies by including radiographic progression as a primary outcome in the evaluation of treatments for psoriatic arthritis.

Xie Y et al., 2021 [28].

Are biologics combined with methotrexate better than biologics monotherapy in psoriasis and psoriatic arthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

In this meta-analysis, we compared the clinical efficiency and safety profile of biologics plus MTX with biologic monotherapy systemically, trying to elucidate whether biologics plus MTX performs better than biologic monotherapy.

Methodik

Population:

- adult patients (≥18 years old) with psoriasis or PsA

Intervention/Komparator:

- biologics monotherapy or combined with MTX

Endpunkte:

- To assess the efficiency of treatment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI) responses (including PASI 50, 75, and 90), and proportion of patients with Physician's Global Assessment Scale (sPGA) scored 0 or 1, were used for psoriasis assessment. The American College of Rheumatology (ACR) 20/50/70 responder indices were used to

assess the efficiency for PsA. As for the safety assessment, data related to adverse effects were extracted

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, EMBASE, and the Cochrane Library databases was performed from conception through 5 November 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Methods

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 15 studies¹³⁻²⁷ with a total of 4221 patients met the inclusion criteria

Charakteristika der Population:

- 10 studies used TNF inhibitors (4 for etanercept, 3 for adalimumab, and each of the rest 3 for infliximab, golimumab, and Yisaipu, respectively), while four studies used IL-17A inhibitors (3 for ixekizumab and one for secukinumab). Only two studies examined IL-12/23 inhibitors (ustekinumab)

TABLE 1 Characteristics of included studies

References	Country	Age (mean ± SD, years)	Gender (male/female)	Name of biologics	No. of participants	
					Biologics + MTX	Biologics
Combe et al ¹³	France	/	/	Ixekizumab	183	193
Edwards et al ¹⁴	Switzerland	48.3 ± 12.3	150/133	Adalimumab	169	114
		47.5 ± 12.0	162/121	Ixekizumab	167	116
Gladman et al ¹⁵	Canada	48.6 ± 12.5	85/66	Adalimumab	75	76
Gottlieb et al, 2012 ¹⁶	United States	44.1 ± 13.0	320/158	Etanercept	239	239
Kavanaugh et al ¹⁷	United States	47.1 ± 12.8	71/29	Infliximab	47	53
Kavanaugh et al ¹⁸	United States	45.7 ± 11.3	128/113	Golimumab	163	78
Kraaig et al ¹⁹	Netherlands	/	/	Adalimumab	31	30
Liu et al, 2019 ²⁰	China	43.1 ± 12.4	355/100	rhTNFR-Fc	226	229
McInnes et al ²¹	United Kingdom	47.5	222/187	Ustekinumab	200	209
McInnes et al ²²	United Kingdom	47.3 ± 11.9	153/146	Secukinumab	135	164
Mease et al, 2019 ²³	United States	48.3 ± 13.1	295/272	Etanercept	283	284
Nash et al, 2018 ²⁴	United States	52.3 ± 12.5	104/117	Ixekizumab	109	112
Ritchlin et al, 2014 ²⁵	United States	48.5	97/111	Ustekinumab	106	102
Yu et al, 2019 ²⁶	China	51.9 ± 14.7	20/10	Etanercept	15	15
Zachariae et al, 2008 ²⁷	Denmark	48.1	43/16	Etanercept	31	28

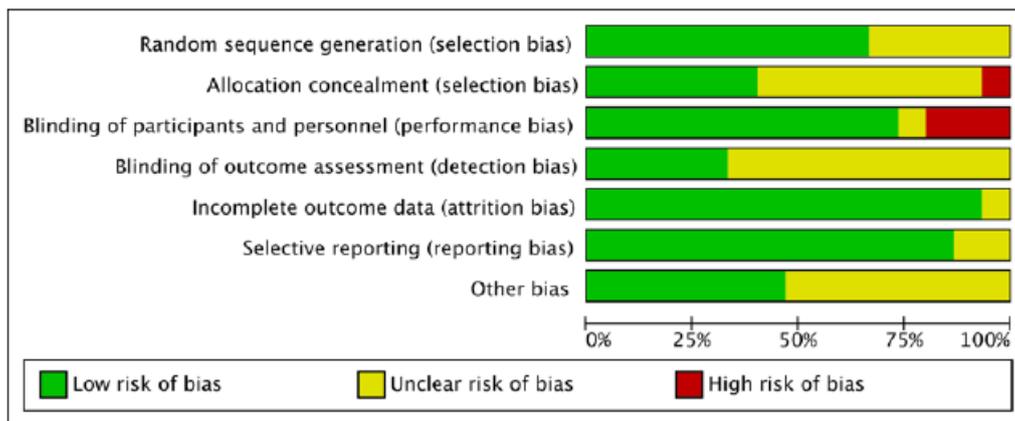
Abbreviations: MTX, methotrexate; rhTNFR-Fc, recombinant human TNF- α receptor II; IgG Fc, fusion protein.

Qualität der Studien:

- of the 15 RCT studies were categorized as low risk of bias, nine studies as unclear, and three as high.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Combe et al, 2020	+	+	+	+	+	+	?
Edwards et al, 2020	?	-	-	+	-	?	?
Gladman et al, 2006	?	?	+	?	-	-	?
Gottlieb et al, 2012	?	?	+	?	-	+	?
Kavanaugh et al, 2007	?	?	-	?	-	+	?
Kavanaugh et al, 2017	+	?	+	?	-	+	+
Kraaij et al, 2019	?	?	+	?	?	?	?
Liu et al, 2019	+	?	+	?	-	+	+
McInnes et al, 2013	+	+	+	+	-	+	+
McInnes et al, 2015	+	+	+	?	-	+	+
Mease et al, 2019	+	+	+	+	-	+	+
Nash et al, 2018	+	+	+	+	-	+	+
Ritchlin et al, 2014	+	?	+	?	-	+	?
Yu et al, 2019	+	?	?	?	-	+	?
Zachariae et al, 2008	+	+	-	?	-	+	+

● Fig.S1 Risk of bias for each included randomized controlled trials



• **Fig.S2 Risk of bias summary of included randomized controlled trials**

Studienergebnisse:

FBMed: Es sind nur die Ergebnisse für die PsA dargestellt

• **Efficiency**

However, for PsA, with a total of 10 studies reported relevant data, the results were controversial. Five trials examined the efficiency of TNF inhibitors plus MTX compared with TNF inhibitors monotherapy for PsA. And as the results shown in Figure 3, TNF inhibitors plus MTX combination therapy did not lead to any significant higher or lower response rates in ACR20, ACR50, and ACR70, no matter at week 24 (ACR20, RR = 1.08, 95%CI 0.99-1.07, P = .09; ACR50, RR = 1.01, 95%CI 0.88-1.15, P = .93; ACR70, RR = 0.99, 95%CI 0.81-1.20, P = .90) or at week 48 (ACR20, RR = 1.07, 95%CI 0.99-1.15, P = .11; ACR50, RR = 1.10, 95%CI 0.98-1.24, P = .12; ACR70, RR = 1.11, 95%CI 0.93-1.33, P = .23). However, moderate levels of heterogeneities were detected in the results of week 48.

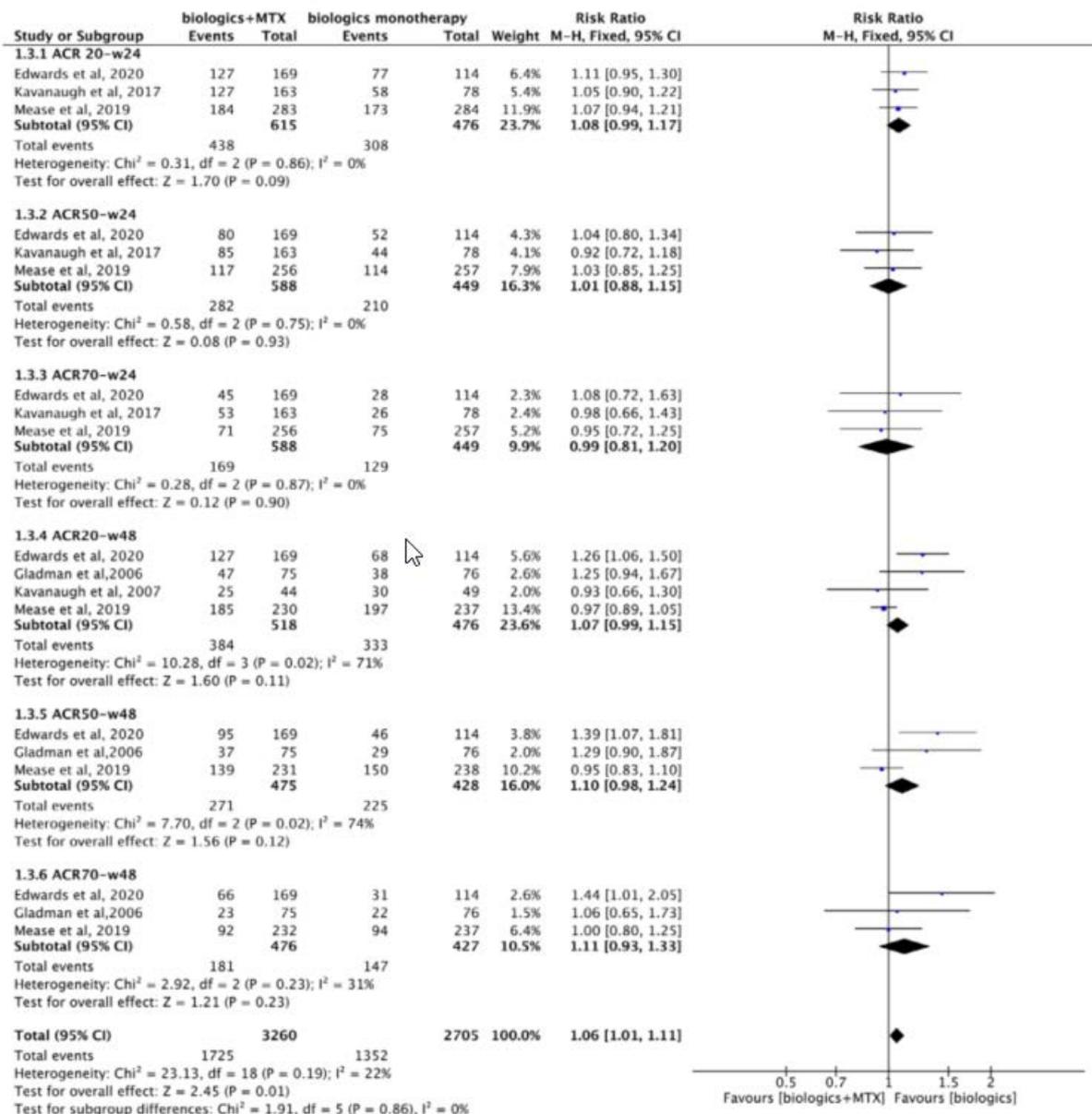


FIGURE 3 The forest plot for clinical efficiency of psoriatic arthritis (TNF inhibitors + MTX vs TNF inhibitors mono), estimated by American College of Rheumatology (ACR) response at week 24 and week 48

- For the comparison of IL-17 inhibitors plus MTX with IL-17 inhibitors monotherapy (Figure 4), with four trials involved, the results were similar both at week 24 (ACR20, RR = 1.05, 95%CI 0.93-1.19, P = .40; ACR50, RR = 1.09, 95%CI 0.91-1.30, P = .34; ACR70, RR = 1.19, 95%CI 0.88-1.59, P = .26) and at week 48 (ACR20, RR = 0.98, 95%CI 0.89-1.08, P = .71; ACR50, RR = 0.94, 95%CI 0.81-1.08, P = .38; ACR70, RR = 0.83, 95%CI 0.68-1.02, P = .08). For IL-12/23 inhibitors (Figure 5), only two studies compared the ACR20 response at week 24, and the results still showed no significant difference between the two groups (RR = 0.98, 95%CI 0.82-1.17, P = .83).

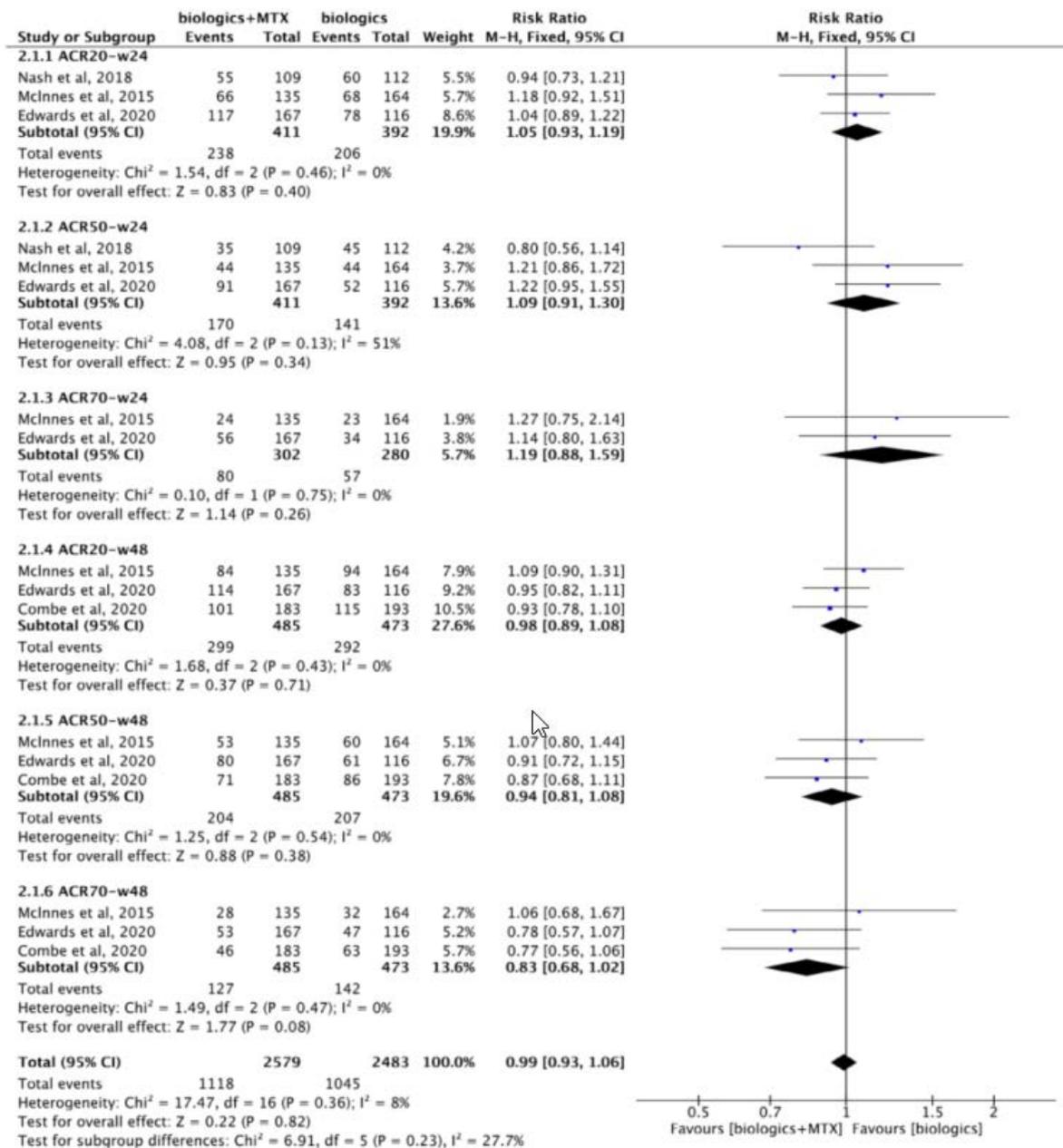


FIGURE 4 The forest plot for clinical efficiency of psoriatic arthritis (IL-17A inhibitors + MTX vs IL-17A inhibitors mono), estimated by American College of Rheumatology (ACR) response at week 24 and week 48

- Safety and tolerability
 - As only one trial involved examined the safety profile of other types of biologics, we only compared the safety profile of TNF inhibitors plus MTX with TNF inhibitors monotherapy
 - The combination group showed a significantly higher incidence rate of total adverse events (RR = 1.21, 95%CI 1.13-1.30). However, a moderate level of heterogeneity was detected (I² = 66%) for this result. For the incidence of serious adverse events (RR = 0.71, 95%CI 0.42-1.20; P = .20) and drug withdrawals due to adverse effects (RR = 1.12, 95%CI 0.70-1.80; P = .64), there was no significant difference between the two groups

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, this study suggested that biologics plus MTX performed better on improving the clinical efficiency of treating psoriasis when compared with biologic monotherapy, without a difference in tolerability. However, this combination failed to improve the clinical efficiency when treating PsA. More studies are needed to elucidate relevant problems.

Kerschbaumer A et al., 2020 [12].

Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature research for the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis

Fragestellung

To perform an update of a review of the efficacy and safety of disease- modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in psoriatic arthritis (Psa).

Methodik

Population:

- Adult patients (≥ 18 years) with PsA, classified according to the Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) or Moll and Wright criteria.

Intervention:

systemic PsA therapies

- csDMARDs (including methotrexate, leflunomide, sulfasalazine, hydroxychloroquine, chloroquine, injectable gold/gold salts, azathioprine, ciclosporin, penicillamine, cyclophosphamide, mycophenolate, chlorambucil, minocycline);
- bDMARDs (anakinra, infliximab, etanercept, adalimumab, rituximab, abatacept, tocilizumab, golimumab, certolizumab- pegol, alefacept, ustekinumab, secukinumab, brodalumab, ixekizumab, guselkumab, clazakizumab and bimekizumab and respective biosimilars);
- targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs) (apremilast, tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib);
- systemic glucocorticoids or NSAIDs; and any combination of these treatments.

Komparator:

- Placebo treatment or any of the agents listed above were eligible as comparator.

Endpunkte:

- Outcomes of interest were signs and symptoms of PsA, defined as composite measures including the American College of Rheumatology (ACR) response criteria, the Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis or the minimal disease activity (MDA) state.

Recherche/Suchzeitraum:

- The initial literature search was conducted by a database expert (LF) in Embase, Medline and the Cochrane Library without language restriction. Based on the previous SLR, the search included all studies published between 1 January 2015 and 21 December 2018 (last date searched).

Qualitätsbewertung der Studien:

- Risk of bias (RoB) was assessed using the Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool for RCTs, and each study was assigned as having low, unclear or high RoB. Cohort and case-control (ie, safety) studies were assessed using the Newcastle- Ottawa Scale.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 56 publications (33 articles on efficacy and 23 on safety) were finally included in this SLR

Table 1 Drugs investigated in PsA randomised controlled trials published in 2015–2018

Therapeutic compound	Articles/ abstracts (n)	Drug target	Population
Biological DMARDs			
Golimumab	1	TNF	csDMARD/NSAID-IR
Etanercept	1		MTX+DMARD-naive
Adalimumab biosimilar (CT-P13)	1		csDMARD-IR
Etanercept biosimilar (CHS-0214)	1		csDMARD-IR
Ixekizumab	10	IL-17A	csDMARD-IR/TNFi-IR
Secukinumab	5		NSAID-IR/mixed csDMARD/TNFi-IR
ABT-122	1	TNF/IL-17A	csDMARD/TNFi-IR
Ustekinumab	1	IL-12/23	Patients with active enthesitis
Risankizumab	1	IL-23–19p	NSAID/csDMARD/TNFi-IR
Guselkumab	1		csDMARD/TNFi-IR
Clazakizumab	1	IL-6	NSAID/csDMARD-IR
Abatacept	1	CD80/86	csDMARD/TNFi-IR
Targeted synthetic DMARDs			
Apremilast	5	PDE4	csDMARD-IR/TNFi-IR/ csDMARD-naive
Tofacitinib	2	JAK-1/2/3	csDMARD-IR/TNFi-IR
Filgotinib	1	JAK-1	csDMARD-IR

csDMARD, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; IL, interleukin; IR, insufficient responders; JAK, Janus kinase; MTX, methotrexate; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; PDE4, phosphodiesterase-4; PsA, psoriatic arthritis; TNF, tumour necrosis factor; TNFi, TNF inhibitor.

Charakteristika der Population:

Table 2 Trials investigating non-TNF biological disease-modifying antirheumatic drugs in PsA

Study	Population	RoB	Treatment	n
IL-17A inhibitors				
Mease <i>et al</i> (SPIRIT-P1) ¹	csDMARD-IR	Low	Placebo±csDMARD	106
			IXE 80 mg Q4W±csDMARD	107
			IXE 80 mg Q2W±csDMARD	103
			ADA 40 mg Q2W±csDMARD	101
Nash <i>et al</i> (SPIRIT-P2) ²	TNFi-IR	Low	Placebo±csDMARD	118
			IXE 80 mg Q4W±csDMARD	122
			IXE 80 mg Q2W±csDMARD	123
Nash <i>et al</i> (FUTURE-3) ³	Mixed csDMARD/bDMARD-IR	Low	Placebo±MTX	137
			SEC 300 mg without LD±MTX	139
			SEC 150 mg without LD±MTX	138
Kivitz <i>et al</i> (FUTURE-4) ⁴	NSAID-IR	Abstract	Placebo±MTX	114
			SEC 150 mg with LD±MTX	114
			SEC 150 mg without LD±MTX	113
Mease <i>et al</i> (FUTURE-5) ⁵	Mixed	Low	Placebo±MTX	332
			SEC 300 mg with LD±MTX	222
			SEC 150 mg with LD±MTX	220
			SEC 150 mg without LD±MTX	222
IL-23p19 inhibitors				
Deodhar <i>et al</i> ⁶	Mixed csDMARD/TNFi-IR	Low	Placebo±MTX	49
			GKM 100 mg±MTX	100
Mease <i>et al</i> (ACR) ⁷	Mixed MTX/TNFi-IR	Abstract	Placebo±MTX	42
			RKM 150 mg Q4W±MTX	42
			RKM 150 mg weeks 0, 4 and 16±MTX	42
			RKM 150 mg weeks 0 and 12±MTX	39
			RKM 75 mg week 0±MTX	20
Other bDMARDs				
Mease <i>et al</i> ⁸	NSAID/csDMARD-IR	Low	Placebo±MTX	41
			CKM 25 mg±MTX	41
			CKM 100 mg±MTX	42
			CKM 200 mg±MTX	41
Mease <i>et al</i> (ASTRAEA) ⁹	Mixed csDMARD/TNFi-IR	Low	Placebo±MTX	211
			ABA±MTX	213
Mease <i>et al</i> ¹⁰	MTX-IR	Low	Placebo+MTX	24
			ADA 40 mg Q2W+MTX	72
			ABT-122 120 mg Q2W	71
			ABT-122 240 mg Q2W	73

¹Week 24.

ABA, abatacept; ACR, American College of Rheumatology; ADA, adalimumab; bDMARD, biological disease-modifying antirheumatic drug; CKM, clazakizumab; csDMARD, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; GKM, guselkumab; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire Disability Index; IL, interleukin; IR, insufficient responders; IXE, ixekizumab; LD, loading dose; mTSS, PsA modified total Sharp score; MTX, methotrexate; NR, not reported; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; PsA, psoriatic arthritis; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks; Ref, reference arm; RKM, risankizumab; RoB, risk of bias; SEC, secukinumab; TNF, tumour necrosis factor; TNFi, TNF inhibitor.

Qualität der Studien:

- Siehe Table 2 (Charakteristika der Population)

Studienergebnisse:

Efficacy of bDMARDs TNF inhibitors

Two trials investigated the efficacy of TNF inhibition in csDMARD- naive (etanercept) and csDMARD- IR (golimumab).^{19 20} The SEAM- PsA study compared etanercept monotherapy or etanercept+MTX combination therapy with MTX monotherapy in csDMARD- naive patients. Etanercept monotherapy as well as combination therapy with MTX were superior to MTX and showed similar efficacy in both treatment groups (ACR20 response at week 24:

50.7% vs 60.9% vs 64% for MTX, etanercept monotherapy and etanercept+MTX combination therapy, respectively); improvement in skin changes, swollen or tender joint counts, and disability according to the HAQ- DI did not differ between the etanercept group and the MTX group. Intravenous golimumab was superior compared with placebo (ACR20 at week 14: 75.1% vs 21.8%).¹⁹ Detailed results are shown in online supplementary tables S3.1 and S3.2. One cohort study (high RoB) investigated the feasibility of switching to a second or third TNFi after insufficient response to a first TNFi. Patients achieved moderate efficacy results in their second, but only weak responses in their third TNFi course. The median drug survival was 64 months (second TNFi) and 14 months (third TNFi).²¹

bDMARDs targeting IL-17A Ten reports of IL-17A-inhibiting agents (ixekizumab (IXE), secukinumab) were included with low RoB of all primary study reports; secukinumab has already been addressed in the previous SLR.¹⁵ IXE was efficacious in csDMARD-IR as well as TNFi-IR patients. In csDMARD-IR (SPIRIT-P1) better efficacy was seen at week 24 compared with placebo, with numerically similar ACR20, ACR50 and ACR70 rates as adalimumab (ADA) (included as reference arm; study not powered to show noninferiority). Further, structural progression was significantly lower compared with placebo and similar to ADA (table 2); skin responses were also significantly better with IXE than placebo and appeared also better for IXE than ADA.¹ Stratification by concomitant DMARD usage revealed similar results regarding clinical signs and symptoms and physical function and a trend towards an advantage of combination therapy as opposed to monotherapy in the Q4W group. Also in TNFi-IR patients (SPIRIT-P2), IXE showed superiority over placebo for IXE every 2 weeks (Q2W) and every 4 weeks (Q4W) at week 24 regarding signs and symptoms, physical disability, skin disease, and extraarticular manifestations (dactylitis, enthesitis) of PsA.² Secukinumab (FUTURE 1–5) continued to show efficacy in reducing signs and symptoms of arthritis as well as skin disease and extra-articular musculoskeletal manifestations (enthesitis, dactylitis) and inhibited radiographic progression when compared with placebo in NSAID-IR, csDMARD-IR and TNF-IR patients.^{3–5 28–30}

bDMARDs targeting IL-23-p19 Two trials, investigating molecules targeting the p19 subunit of IL-23, **guselkumab** (low RoB) and risankizumab (conference abstract), were included. Guselkumab was superior compared with placebo in reducing arthritis signs and symptoms, as well as enthesitis and dactylitis.⁶ Risankizumab improved arthritis and skin symptoms significantly more than placebo, but there was no clear difference between the different dosing intervals and no significant difference versus placebo in improving dactylitis, enthesitis or physical function.^{7 31}

Other bDMARDs In an open-label RCT (high RoB) on patients with primary enthesal disease but unbalanced baseline characteristics, ustekinumab (UST) was reported to be superior to TNFi therapy in resolving enthesitis (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Enthesitis Index, SPARCC=0 at week 24: UST 73.9% vs TNFi 41.7%, p=0.018) and skin disease (PASI100 at week 24: UST 59% vs TNFi 29%, p=0.039). No differences in resolving arthritis disease activity were observed between the groups.³² A study on abatacept (anti-CD80/86) in patients with PsA with previous IR to csDMARDs or TNFis showed significant but only modest efficacy compared with placebo for musculoskeletal (table 2) and skin manifestations, but was not effective regarding physical function. More patients in the abatacept arm showed radiographic non-progression at week 24 compared with placebo (42.7% vs 32.7%, nominal p=0.034), while the mean change of structural damage appeared similar between the groups (0.30 vs 0.35 at week 24 for abatacept and placebo, respectively).⁸ ABT-122 (a dual variable domain immunoglobulin directed against TNF and IL-17) was investigated in a 12-week phase II study in MTX-IR patients. ABT-122 was superior to placebo at both doses (120 mg and 240 mg), showing similar ACR20 responses compared with ADA (table 2); the 240 mg dose showed significantly higher efficacy compared with placebo and ADA in ACR50 and ACR70 responses. PASI75 and

PASI90 responses were similar to ADA and significantly higher in the ABT-122 group compared with placebo.¹⁰ IL-6 inhibition through clazakizumab showed only modest efficacy compared with placebo, with no clear dose response and no difference in skin outcomes in a phase II trial.⁹ Detailed results of non- TNFi bDMARDs are shown in table 2.

Efficacy of tsDMARDs:

Three RCTs (all with low RoB) investigated JAKi in PsA (table 3). Tofacitinib was superior to placebo in csDMARD- IR patients and, although not formally tested, exhibited numerically similar results as ADA in OPAL Broaden.¹² OPAL Beyond investigated tofacitinib in TNFi- IR patients and met its co- primary efficacy endpoints (ACR20 and HAQ- DI at week 12) for 5 mg and 10 mg two times per day, compared with placebo (p<0.001). Filgotinib, a selective JAK-1 inhibitor, also significantly reduced signs and symptoms of PsA compared with placebo in a phase II trial.¹³ Evidence regarding the clinical efficacy of phosphodiesterase-4 (PDE4) inhibition using apremilast (APR) in csDMARD- IR patients was confirmed in two RCTs (one low RoB, one unclear RoB).^{33 34} Furthermore, APR was effective in reducing signs and symptoms of PsA in patients who were csDMARD- naive (PALACE-4, low RoB)³⁵ or bDMARD- naive (ACTIVE), but the overall response rates were relatively low.³⁶ Detailed results are summarised in table 3 and online supplementary tables S3.1- S3.2.

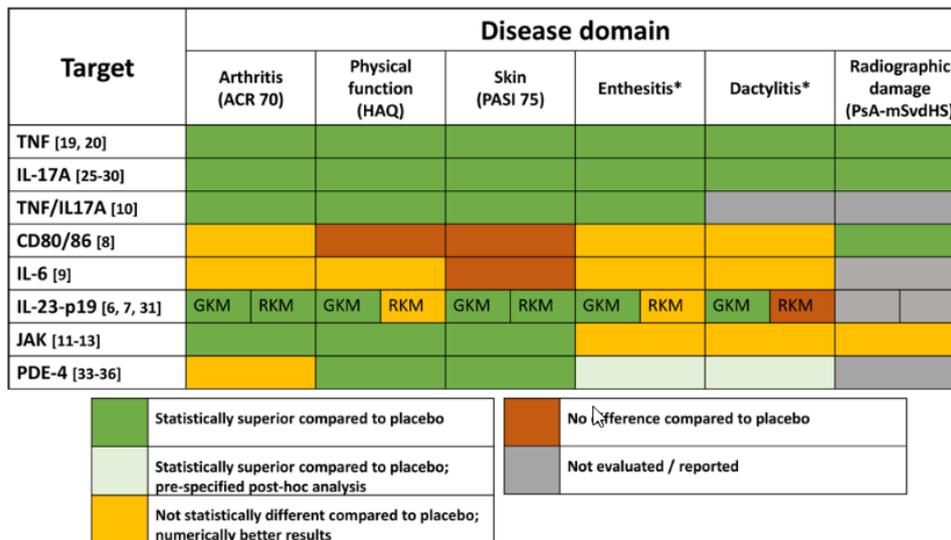


Figure 2 Efficacy results of randomised controlled trials stratified by mode of action and disease domain. Data from previous systematic literature research are also accounted for in this figure. *Different instruments used in studies. ACR, American College of Rheumatology Response; CD, cluster of differentiation; GKM, guselkumab; HAQ, Health Assessment Questionnaire Disability Index; IL, interleukin; JAK, Janus kinases; PASI, Psoriasis Area Severity Index; PDE4, phosphodiesterase-4 inhibitor; PsA-mSvdHS, Psoriatic Arthritis Modified Sharp van der Heijde Score; RKM, risankizumab; TNF, tumour necrosis factor.

6 Deodhar a, Gottlieb aB, Boehncke W- H, et al. efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double- blind, placebo- controlled, phase 2 study. Lancet 2018;391:2213–24.

7 Mease P, Kellner H, Morita a, et al. efficacy and safety results from a phase 2 trial of risankizumab, a selective il- 23p19 inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis. Arthritis rheumatol 2017;69.

11 Gladman D, Rigby W, azevedo VF, et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TnF inhibitors. N Engl J Med 2017;377:1525–36.

12 Mease P, Hall s, FitzGerald O, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. N Engl J Med 2017;377:1537–50.

13 Mease P, Coates IC, Helliwell Ps, et al. efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis (eQUaTOR): results from a randomised, placebo- controlled, phase 2 trial. Lancet 2018;392:2367–77.

31 Mease PJ, Kellner H, Morita a, et al. efficacy and safety of risankizumab, a selective il- 23p19 inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis over 24 weeks: results from a phase 2 trial. Annals of the rheumatic diseases Conference: annual european congress of rheumatology, EULAR 2018 Netherlands 2018;77:200–1.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Many drugs in PsA are available and have demonstrated efficacy against placebo. Efficacy varies across PsA manifestations. Safety must also be taken into account.

Kommentare zum Review

This review informed the development of the European League Against Rheumatism 2019 updated PsA management recommendations.

Ruysen-Witrand A et al., 2020 [19].

Efficacy and safety of biologics in psoriatic arthritis: a systematic literature review and network meta- analysis

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung vor:

- Qiu M et al., 2020 [18]

Fragestellung

To evaluate the comparative efficacy and safety of approved bDMARDs in patients with PsA.

Methodik

Population:

- patients with psoriatic arthritis (Psa)

Intervention/Komparator:

- abatacept, adalimumab, apremilast, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, ixekizumab, secukinumab, tofacitinib and ustekinumab, placebo

Endpunkte:

Efficacy end points:

- ACR response rates (ACR20, ACR50 and ACR70); defined as a minimum of 20%, 50% and 70% improvement from baseline in the ACR score
- PsARC response (defined as improvement from baseline in two of four criteria, one of which must be joint count, without worsening in any measure) and PASI response rates (PASI50, PASI75, PASI90 and PASI100, defined as 50%, 75%, 90% and 100% reduction from baseline in PASI score)

Safety end points were evaluated at study end point in the overall population of bDMARD-naïve and bDMARD- experienced patients and included:

- at least one TEAE;
- at least one SAE;
- at least one adverse event leading to discontinuation (DAE) and
- all- cause discontinuation (ie, withdrawal for any reason, including withdrawals from treatment due to lack of efficacy or DAE)

Recherche/Suchzeitraum:

- from 1990 to July 2018) of various databases as well as a review of grey literature.
- The following databases were searched via OVID: EMBASE, MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials and Evidence- Based Medicine Reviews.

Qualitätsbewertung der Studien:

- The validity of each study was assessed using the risk of bias instrument, which is endorsed by the Cochrane Collaboration.
- In addition to the Cochrane risk of bias assessment, the quality of more recent publications identified in updated searches was assessed using the UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE) methodology checklist.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Of the 50 studies identified in the SLR, 25 were eligible for inclusion in the NMA of the full population (ie, sensitivity analysis and safety analyses) and 22 of these were eligible for inclusion in the base- case NMA of the bDMARD- naïve population.

Charakteristika der Population:

- bDMarD- naïve patients with Psa in terms of american college of rheumatology (acr) criteria, Psoriatic arthritis response criteria (Psarc) and Psoriasis area and severity index (Pasi)

Qualität der Studien:

- the overall quality of the data from the trials included in the NMAs was generally good in terms of randomisation, blinding and intent- to- treat analyses.

Studienergebnisse:

- ACR responses
 - The ACR network for the bDMARD- naïve population included 22 studies and 16 treatment regimens.
 - The ACR network diagram is shown in figure 2A, with lines weighted according to the number of studies included in the respective comparison. With the exception of the two abatacept regimens, all treatments had a statistically greater chance of achieving any ACR score (ACR20, ACR50, ACR70) than placebo (figure 2B). Infliximab was the

most effective agent, followed by golimumab and etanercept; these agents were statistically superior to most other treatments, although golimumab and etanercept were not superior to ixekizumab 80 mg every 2 weeks (Q2W).

- Ixekizumab 80 mg Q2W was statistically superior to abatacept subcutaneous (SC), apremilast and both ustekinumab schedules. Ixekizumab 80 mg Q4W was statistically superior to abatacept SC, apremilast and
- ustekinumab 90 mg Q12W. Both schedules of ixekizumab did not significantly differentiate from abatacept intravenous, adalimumab, certolizumab pegol, secukinumab and tofacitinib.

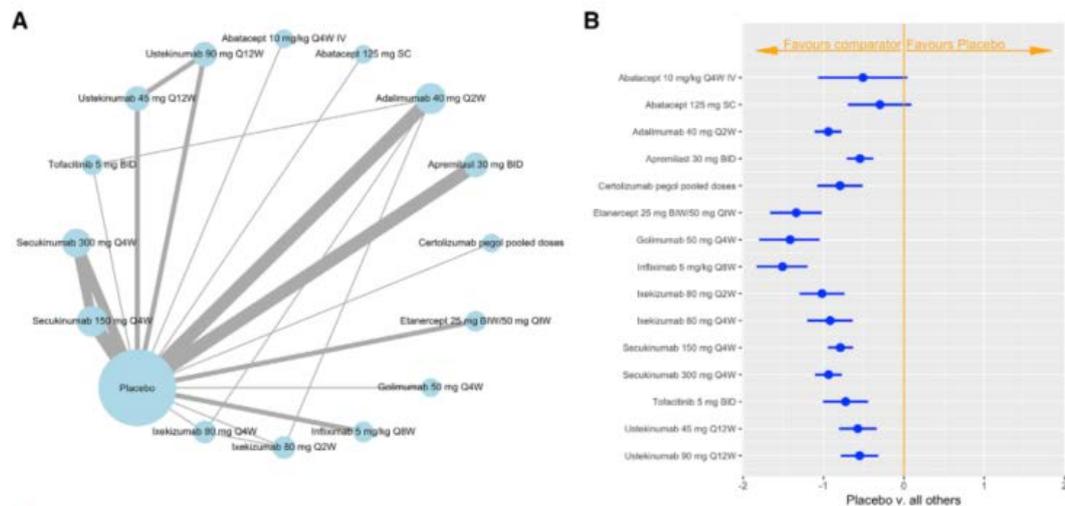


Figure 2 Network diagram (A) and forest plot of treatment differences on the standard normal scale (B) for ACR response at weeks 12–16 among bDMARD-naïve patients with active PsA (placebo as the reference). In the network diagram, line thickness is weighted according to the number of studies included in the respective comparison between treatment regimens or between drug and placebo (indicated by each line connecting circles). Circle size is weighted according to the total number of studies with the treatment regimen or placebo. ACR, American College of Rheumatology; bDMARD, biologic disease-modifying antirheumatic drug; BID, two times per day; BIW, twice weekly; IV, intravenously; PsA, psoriatic arthritis; QxW, every x weeks; SC, subcutaneously.

- PsARC response
 - The PsARC network for the bDMARD- naïve population included 13 studies and 12 treatment regimens, the most frequently studied agent being adalimumab (figure 3A). All treatments had a statistically greater chance of achieving a PsARC response than placebo (figure 3B).
 - The best performing treatments were golimumab, infliximab and etanercept, which were statistically superior to most other agents, including both regimens of ixekizumab. Ixekizumab 80 mg Q2W was statistically superior to tofacitinib. There were no other statistically significant differences between ixekizumab and adalimumab, apremilast, certolizumab pegol and secukinumab.
 - An additional forest plot with ixekizumab 80 mg Q4W as the active reference is provided in online supplementary figure 2.
- PAsI response

- The PASI network for the bDMARD- naïve population included 17 studies and 14 treatment regimens, the most frequently studied agents being adalimumab, apremilast and secukinumab (figure 4A).
- With the exception of abatacept and etanercept, all treatments had a statistically greater chance of achieving any PASI score (PASI50, PASI75, PASI90 and PASI100) than placebo (figure 4B).
- The greatest benefit was observed for infliximab, but it was not superior to ixekizumab 80 mg Q2W and Q4W, respectively, which was the next best performing therapy.
- The probability of ixekizumab 80 mg Q2W achieving PASI50, PASI75, PASI90 and PASI100 was 88.6%, 73.3%, 54.7% and 38.0%, respectively. Corresponding probabilities for ixekizumab 80 mg Q4W were 87.2%, 70.9%, 52.0% and 35.4%.
- Both schedules of ixekizumab were statistically superior to abatacept, adalimumab, apremilast, certolizumab pegol, etanercept, secukinumab 150 mg, tofacitinib and ustekinumab.
- Adverse events and discontinuation
 - Safety parameters evaluated in the overall population of bDMARD- naïve and bDMARD- experienced patients included TEAEs, SAEs, DAEs and discontinuation for any reason. The TEAE network included five studies and six treatments (both regimens of ixekizumab, adalimumab, certolizumab pegol, infliximab and placebo).
 - No treatment had a statistically higher or lower chance of a TEAE than placebo, and there were no statistically significant differences between any of the active therapies included in this assessment.
 - The SAE network was much larger, including 22 studies and 16 treatments, although the number of SAEs in each study was low, resulting in a high level of uncertainty regarding the estimated treatment effects.
 - No treatment had a statistically higher or lower chance of an SAE than placebo. Ixekizumab 80 mg Q2W had a statistically higher chance of an SAE than golimumab, but there were no other statistical differences between ixekizumab and other therapies.
- sensitivity analysis
 - A sensitivity analysis was conducted for the ACR and PASI networks using efficacy data at week 24 for the overall population of bDMARD- naïve and bDMARD experienced patients.
 - For both of these networks, results of the sensitivity analysis were generally similar to those of the base- case analyses.
 - The ACR responses included 17 studies and 16 treatments.

- All treatments had a statistically higher chance of achieving any ACR responses than placebo, and the magnitude of benefit was the greatest for infliximab, followed by golimumab. Both regimens of ixekizumab were statistically superior to once-weekly abatacept 125 mg SC and ustekinumab 45 mg Q12W.
- In addition, ixekizumab 80 mg Q4W was statistically better than ustekinumab 90 mg Q12W.
- There were no statistically significant differences between ixekizumab and other treatments.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, results of this NMA confirm the efficacy and acceptable safety profile of bDMARDs, including ixekizumab, in patients with active PsA. The TNF- α inhibitors infliximab, golimumab and etanercept were the most effective agents for ACR and PsARC responses (ie, joint symptoms), although there were relatively few statistically significant differences between other treatments in these networks. With respect to PASI response (ie, skin symptoms), infliximab and ixekizumab were the best performing therapies. Although the base-case analyses comparing efficacy across three networks (ACR, PsARC and PASI) focused on bDMARD-naïve patients at 12–16 weeks, results of a sensitivity analysis in the overall mixed population of bDMARD-naïve and bDMARDexperienced patients at week 24 were generally similar and support the robustness of the base-case results. Ixekizumab generally performed well in all three networks, particularly for PASI response, for which only infliximab provided a numerically greater magnitude of benefit in the bDMARD-naïve population. The results of this NMA are consistent with the recently completed H2H study comparing ixekizumab with adalimumab.

Kommentare zum Review

- Die für die NMA verwendete Methodik folgte den NICE-Richtlinien.
- Für die Hauptanalyse der klinischen Wirksamkeit konzentrierte sich die Bayes'sche NMA auf bDMARD-naive Patienten und wurde durchgeführt, um die relative Wirksamkeit von in Europa zugelassenen und nach ihren zugelassenen Dosierungsschemata (EU) verabreichten bDMARDs zu vergleichen.

Es liegen weitere SRs zu dieser Fragestellung mit derselben Schlussfolgerung vor:

- Qiu M et al., 2020 [18]

Song GG et al., 2019 [24].

Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and apremilast in patients with active psoriatic arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

to assess the relative efficacy and safety of tofacitinib and apremilast at different doses in patients with active psoriatic arthritis.

Methodik

Population:

- active PsA patients

Intervention/Komparator:

- tofacitinib or apremilast with placebo

Endpunkte:

- ACR20 response, ACR50 response, ACR70 response, serious adverse events (SAEs), overall adverse events (AEs), and discontinuation because of AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE and EMBASE databases and the Cochrane Controlled Trials Register to identify available articles published prior to October 2018.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Eight randomized controlled trials including 3086 patients: ten pairwise comparisons including six direct comparisons of five interventions.

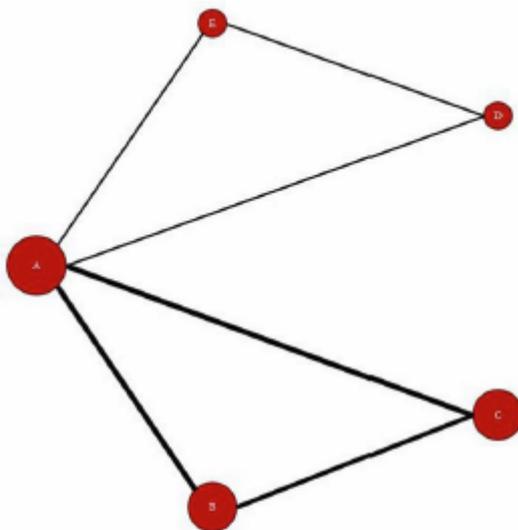


Fig. 1 Evidence network diagram of network meta-analysis comparisons. The width of each edge is proportional to the number of randomized controlled trials comparing each pair of treatments, and the size of each treatment node is proportional to the number of randomized participants (sample size), (A) placebo, (B) apremilast 20 mg, (C) apremilast 30 mg, (D) tofacitinib 5 mg, and (E) tofacitinib 10 mg

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of individual studies included in the meta-analysis and systematic review

Study, year	Patient number	Subjects	Doses, twice daily (<i>n</i>)	Follow-up time point for evaluation (wk)	Jadad score
Mease et al., 2017 [10]	316	DMARD-IR	Tofacitinib 5 mg (107), tofacitinib 10 mg (104), placebo (105)	12	4
Gladman et al., 2017 [11]	394	TNF-IR	Tofacitinib 5 mg (131), tofacitinib 10 mg (132), placebo (131)	12	4
Nash et al., 2018 [12]	219	DMARD-naive	Apremilast 30 mg (110), placebo (109)	16 ^a	3
Wells et al., 2018 [13]	527	DMARD-naive	Apremilast 20 mg (175), apremilast 30 mg (176), placebo (176)	16 ^a	3
Cutolo et al., 2016 [14]	484	DMARD/biologic-IR	Apremilast 20 mg (163), apremilast 30 mg (162), placebo (159)	16 ^a	4
Edwards et al., 2016 [15]	505	DMARD/biologic-IR	Apremilast 20 mg (169), 30 mg (167), placebo (169)	16 ^a	4
Kavanaugh et al., 2014 [16]	504	DMARD/TNF-IR	Apremilast 20 mg (168), apremilast 30 mg (168), placebo (168)	16 ^a	3
Schett et al., 2012 [17]	137	DMARD/biologic-IR	Apremilast 20 mg (69), placebo (68)	12 ^a	3

DMARD disease-modifying anti-rheumatic drug, IR incomplete response, TNF tumor necrosis factor

^a24 wk for safety

Qualität der Studien:

- The Jadad scores of the studies ranged from 3 to 4, indicating a high study quality overall

Studienergebnisse:

- Bayesian network meta-analysis
 - All the interventions achieved a significant American College of Rheumatology 20 response compared with placebo.
 - Tofacitinib 10 mg and apremilast 30 mg were among the most effective treatments for active psoriatic arthritis, followed by tofacitinib 5 mg, and apremilast 20 mg.
 - The ranking probability based on the surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) indicated that tofacitinib 10 mg had the highest probability of being the best treatment in terms of the American College of Rheumatology 20 response rate (SUCRA = 0.785).
 - This was followed by apremilast 30 mg (SUCRA = 0.670), tofacitinib 5 mg (SUCRA = 0.596), apremilast 20 mg (SUCRA = 0.448), and placebo (SUCRA = 0.001).

Table 3 Rank probability of the efficacy of tofacitinib and apremilast

Efficacy outcome	Treatment	SUCRA
ACR20	Tofacitinib 10 mg	0.785
	Apremilast 30 mg	0.670
	Tofacitinib 5 mg	0.596
	Apremilast 20 mg	0.448
	Placebo	0.001
ACR50	Apremilast 30 mg	0.719
	Tofacitinib 10 mg	0.683
	Tofacitinib 5 mg	0.654
	Apremilast 20 mg	0.436
	Placebo	0.008
ACR70	Apremilast 30 mg	0.805
	Tofacitinib 5 mg	0.613
	Apremilast 20 mg	0.567
	Tofacitinib 10 mg	0.476
	Placebo	0.039

ACR American College of Rheumatology, *SUCRA* surface under the cumulative ranking curve

- No significant differences in the incidence of serious adverse events after treatment with tofacitinib 10 mg, apremilast 30 mg, tofacitinib 5 mg, apremilast 20 mg, or placebo.

Anmerkung/Fazit der Autoren

We conducted a Bayesian network meta-analysis involving eight RCTs and found that tofacitinib 10 mg and apremilast 30 mg were the most efficacious interventions for patients with active PsA and that neither was associated with a significant risk of SAEs. We need long-term studies to determine the relative efficacy and safety of tofacitinib and apremilast in a large number of patients with active PsA.

3.3 Leitlinien

Nast A et al., 2022 [17]

EUROGUIDERM GUIDELINE FOR THE SYSTEMIC TREATMENT OF PSORIASIS VULGARIS

Siehe auch:

- Empfehlungen der European Dermatology Forum (EDF), European Centre for Guidelines Development, 2021 [5] und Methods & evidence report

Zielsetzung/Fragestellung

- Include new treatments and the evidence that has become available
- Update the recommendations regarding biologic systemic treatment options
- Develop a treatment algorithm including biologic and nonbiologic systemic treatment options
- Provide clear recommendations on how to best monitor and manage patients considering the available treatment options
- Develop several short guidance documents with visual tools for ease of implementation
- Provide guidance on the treatment of special populations and difficult clinical situations (mostly expert consensus)

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium-trifft zu; 23 dermatology experts from 14 countries, two patient representatives nominated by IFPA and the EuroGuiDerm methodologists
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt-trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz-über Updates existierender SRs;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt-trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt-trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Update 2021
- In April 2021, an update of the Cochrane review has been published 33.
- Shortly thereafter an online survey was conducting asking the guideline development group if any updates to the guideline are needed. The group agreed that all chapters were still up to date.

LoE

- We utilized the GRADE approach to assess the quality of evidence.

GoR

Strength	Wording	Symbols	Implications
<u>Strong</u> recommendation <u>for</u> the use of an intervention	'We recommend . . '	↑↑	We believe that all or almost all informed people would make that choice. Clinicians will have to spend less time on the process of decision-making, and may devote that time to overcome barriers to implementation and adherence. In most clinical situations, the recommendation may be adopted as a policy.
<u>Weak</u> recommendation <u>for</u> the use of an intervention	'We suggest . . .'	↑	We believe that most informed people would make that choice, but a substantial number would not. Clinicians and health care providers will need to devote more time on the process of shared decision-making. Policy makers will have to involve many stakeholders and policy making requires substantial debate.
<u>No</u> <u>recommendation</u> with respect to an intervention	'We cannot make a recommendation with respect to . . .'	0	At the moment, a recommendation in favour or against an intervention cannot be made due to certain reasons (e.g. no reliable evidence data available, conflicting outcomes, etc.)
<u>Weak</u> recommendation <u>against</u> the use of an intervention	'We suggest against ...'	↓	We believe that most informed people would make a choice against that intervention, but a substantial number would not.
<u>Strong</u> recommendation <u>against</u> the use of an intervention	'We recommend against ...'	↓↓	We believe that all or almost all informed people would make a choice against that intervention. This recommendation can be adopted as a policy in most clinical situations.

The recommendations are presented throughout this guideline as displayed below: first the content, then the arrows and colours indicating the direction and the strength of the recommendations, respectively and lastly the rate of expert agreement (consensus strength).

Empfehlungen

3. Guidance for specific clinical and comorbid situations

3.1. Psoriatic arthritis: How should psoriasis patients with concomitant psoriatic arthritis be managed?

Table 45: Summary of the results for drugs approved for psoriasis of the skin and psoriatic arthritis (Dressler et al ¹¹⁵ updated, see methods report, [blue](#) – new data/study in 2021)

	Patients achieving ARC20 after 12-24 weeks			Patients with at least one adverse event		
	RR	95% CI	Certainty Evidence (GRADE)	RR	95% CI	Certainty Evidence (GRADE)
Head-to-head comparisons:						
ADA 40mg EOW (1) vs. SEC 300mg LD then Q4W	0.92	0.82 to 1.02	MODERATE	1.02	0.95 to 1.10	MODERATE
ETA 50mg QW + MTX up to 20mg QW vs. MTX up to 20mg QW	1.28	1.11 to 1.48	LOW	1.01	0.92 to 1.11	MODERATE
INF 5mg/kg w0,2,6,14 + MTX 15mg QW vs. MTX 15mg/ QW	1.40	1.07 to 1.84	VERY LOW	1.65	1.08 to 2.52	VERY LOW
IXE 80mg Q2W (LD 160mg w0) vs. ADA 40mg EOW (1)	1.08	0.86 to 1.36	VERY LOW	1.02*	0.83 to 1.25	MODERATE
Placebo comparisons:						

ADA 40mg EOW (2) vs. PBO	2.08	1.52-2.86	MODERATE	1.07	0.83 to 1.39	MODERATE
APR 30mg BID	2.01	1.69 to 2.40	MODERATE	1.24	1.12 to 1.36	LOW
CZP 400mg LD then 200mg Q2W	2.71	1.95 to 3.76	MODERATE	1.01*	0.86 to 1.19	MODERATE
CZP 400mg LD then 400mg Q4W (3)	2.36	1.68 to 3.31	MODERATE	1.05*	0.90 to 1.23	MODERATE
ETA 25mg BIW	5.47	3.27 to 9.16	LOW	no data		
GUS 100mg LD then Q8W (4)	2.20	1.75 to 2.78	HIGH	1.02	0.87 to 1.20	MODERATE
INF 5mg/kg w0,2,6,14	4.38	2.24 to 8.56	MODERATE	1.13	0.87 to 1.47	LOW
IXE 80mg Q2W (LD160mg w0)	2.21	1.71 to 2.86	MODERATE	1.39*	1.09 to 1.78	LOW
MTX 7.5mg to 10mg to 15mg	1.82	0.97 to 3.40	LOW	no data		
SEC 300mg + LD vs. PBO	2.69	2.06 to 3.52	HIGH	0.97	0.79 to 1.20	LOW
UST 45mg	1.95	1.52 to 2.50	HIGH	no data		
UST 90mg (5)	2.26	1.80 to 2.82	MODERATE	0.96	0.75 to 1.24	VERY LOW

1 - 80mg LD only for pts. with moderate-to-severe PsO

2- no LD of 80mg (this would be the case for PsO)

3- for psoriasis vulgaris, 400mg Q2W can also be considered

4 - For patients at high risk for joint damage according to clinical judgement, a dose of 100 mg every 4 weeks may be considered (SmPC)

5- for Pso patient with ≥ 100 kg (dosis not licensed for PsA), 1 study reported induction dose of QW (weeks 0-3).

Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology response criteria; RR = risk ratio; 95% CI = 95% confidence interval; ETA = Etanercept; MTX = Methotrexate; mg = milligrams; QW= once a week; INF = Infliximab; kg = kilograms IXE = Ixekizumab; ADA = Adalimumab; Q2W = once every 2 weeks; EOW = every other week; PBO = placebo; APR = Apremilast; BID = twice a day; CZP = Certolizumab Pegol; Q4W = once every 4 weeks; BIW = twice a week; W = week; Sec = Secukinumab; LD = loading dose; UST = Ustekinumab; Q12W = every 12 weeks.

Referenzen

33. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I *et al.* Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021.

European Dermatology Forum (EDF), European Centre for Guidelines Development, 2021 und Methods & evidence [5]

Euroguiderm guideline for the systemic treatment of psoriasis vulgaris

Siehe auch:

- Nast A *et al.*, 2021 [15].
- Nast A *et al.*, 2021 [16].

Zielsetzung/Fragestellung

The overall aim of this guideline is to provide guidance for optimal treatment selection and management in the treatment of adults with moderate to severe plaque type psoriasis. Optimal treatment selection and management are meant to reduce morbidity caused by psoriasis and to improve the health related quality of life of affected individuals.

The objectives of the guideline are to:

- Include new treatments and the evidence that has become available
- Update the recommendations regarding biologic systemic treatment options
- Develop a treatment algorithm including biologic and nonbiologic systemic treatment options
- Provide clear recommendations on how to best monitor and manage patients considering the available treatment options
- Develop several short guidance documents with visual tools for ease of implementation
- Provide guidance on the treatment of special populations and difficult clinical situations (mostly expert consensus)

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium-trifft zu; 23 dermatology experts from 14 countries, two patient representatives nominated by IFPA and the EuroGuiDerm methodologists
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt-trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz-über Updates existierender SRS;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt-trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt-trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert. update of the European Psoriasis Guideline 2015 & 2017-Letztes Update Juni 2021

Recherche/Suchzeitraum:

- Kein Recherchezeitraum angegeben
- The general recommendations developed in this guideline are based on the Cochrane Review published in January 2020 (updated search to January 2019). As this review is a living systematic review updated yearly, new evidence and new results may become available in this rapidly evolving field

LoE

- We utilized the GRADE approach to assess the quality of evidence.

GoR

Wording of recommendations ²⁹⁻³²

Strength	Wording	Symbols	Implications
Strong recommendation for the use of an intervention	'We recommend . . .'	↑↑	We believe that all or almost all informed people would make that choice. Clinicians will have to spend less time on the process of decision-making, and may devote that time to overcome barriers to implementation and adherence. In most clinical situations, the recommendation may be adopted as a policy.
Weak recommendation for the use of an intervention	'We suggest . . .'	↑	We believe that most informed people would make that choice, but a substantial number would not. Clinicians and health care providers will need to devote more time on the process of shared decision-making. Policy makers will have to involve many stakeholders and policy making requires substantial debate.
No recommendation with respect to an intervention	'We cannot make a recommendation with respect to . . .'	0	At the moment, a recommendation in favour or against an intervention cannot be made due to certain reasons (e.g. no reliable evidence data available, conflicting outcomes, etc.)
Weak recommendation	'We suggest against . . .'	↓	We believe that most informed people would make a choice against that intervention, but a substantial number would not.
against the use of an intervention			
Strong recommendation against the use of an intervention	'We recommend against . . .'	↓↓	We believe that all or almost all informed people would make a choice against that intervention. This recommendation can be adopted as a policy in most clinical situations.

Sonstige methodische Hinweise

TABLE 8: STRENGTH OF CONSENSUS

100 % consensus	100% agreement	
Strong consensus	Agreement of >95% participants	
Consensus	Agreement of >75-95% participants	
Agreement of the majority	Agreement of >50-75% participants	

- Die Empfehlungen der deutschen S3 Leitlinie Therapie der Psoriasis vulgaris (nicht in der Synopse enthalten) zur Behandlung der PsA beruhen auf dieser Leitlinie

Empfehlungen

3. Guidance for specific clinical and comorbid situations

3.1. Psoriatic arthritis: How should psoriasis patients with concomitant psoriatic arthritis be managed?

This chapter is based on the previous chapter ^{17,18}. An existing systematic review and meta-analysis was updated, details of which can be found in the Methods & Evidence report.

Results/Answer ¹⁰⁹⁻¹¹²:

<p>We recommend interdisciplinary cooperation with a rheumatologist for the confirmation of the diagnosis of psoriatic arthritis and the selection of a suitable treatment whenever needed.</p>		<p>STRONG CONSENSUS¹</p> <p>100% Agreement</p> <p>EXPERT CONSENSUS</p>
--	--	---

¹ due to personal-financial conflict of interest 4 abstentions

Treatments are usually categorized as NSAIDs (e. g. diclofenac), conventional synthetic disease modifying anti rheumatic drugs (csDMARDs) e. g. MTX, targeted synthetic (ts)DMARDs (e.g. apremilast) and biological (b)DMARDs (e. g. TNF-antagonists).

Head to head trials allowing direct comparison between the different groups or between the individual drugs are extremely rare. Indirect comparisons, e.g. network meta-analyses, are limited by the low number of trials for psoriatic arthritis. See Table 41 for an overview of RCT data on psoriatic arthritis.

Table 41: Summary of the results for drugs approved for psoriasis of the skin and psoriatic arthritis (Dressler et al ¹¹³ updated, see methods report)

	Patients achieving ACR20			Patients with at least one adverse event		
	RR	95% CI	Quality of the Evidence (GRADE)	RR	95% CI	Quality of the Evidence (GRADE)
Head-to-head comparisons						
ETA 50mg + MTX vs. MTX 20mg QW	1.28	1.11 to 1.48	LOW	1.01	0.92 to 1.11	MODERATE
INF 5mg/kg W 0, 2, 6, 14 + MTX vs. MTX 15mg QW	1.40	1.07 to 1.84	VERY LOW	1.65	1.08 to 2.52	VERY LOW
IXE 80mg Q2W vs. ADA 40mg Q2W	1.08	0.86 to 1.36	LOW	1.02	0.83 to 1.25	MODERATE
IXE 80mg Q4W vs. ADA 40mg Q2W	0.96	0.86 to 1.06	LOW	1.14	1.01 to 1.28	VERY LOW
Placebo comparisons						
ADA 40mg EOW vs. PBO	3.35	2.24 to 4.99	MODERATE	0.67	0.50 to 0.89	VERY LOW
APR 30mg BID vs. PBO	1.94	1.59 to 2.38	MODERATE	1.24	1.12 to 1.36	LOW
APR 20mg BID vs PBO	1.86	1.49 to 2.31	MODERATE	1.27	1.15 to 1.41	LOW

CZP 400mg Q4W vs. PBO	2.36	1.68 to 3.31	MODERATE	1.05	0.90 to 1.23	MODERATE
CZP 200mg Q2W vs. PBO	2.71	1.95 to 3.76	MODERATE	1.01	0.86 to 1.19	MODERATE
ETA 25mg BIW vs. PBO	4.05	2.56 to 6.40	LOW	n.d.		
INF 5mg/kg W 0, 2, 6, 14 vs. PBO	4.38	2.24 to 8.56	MODERATE	1.13	0.87 to 1.47	LOW
IXE 80mg Q2W vs. PBO	2.21	1.71 to 2.86	MODERATE	1.39	1.09 to 1.78	LOW
IXE 80mg Q4W vs. PBO	2.25	1.59 to 3.18	MODERATE	1.41	1.10 to 1.79	LOW
MTX 7.5mg QW vs. PBO	1.82	0.97 to 3.40	LOW	n.d.		
SEC 150mg Q4W vs. PBO	2.44	2.10 to 2.84	HIGH	1.03	0.95 to 1.12	HIGH
SEC 150mg Q4W + LD vs. PBO	2.06	1.70 to 2.49	HIGH	1.01	0.89 to 1.15	MODERATE
SEC 300mg Q4W + LD vs. PBO	2.28	1.87 to 2.80	MODERATE	1.02	0.89 to 1.16	MODERATE
UST 45mg W 0, 4 and Q12W vs PBO	1.95	1.52 to 2.50	HIGH	n.d.		
UST 90mg W 0, 4 and Q12W* vs PBO	2.26	1.80 to 2.82	MODERATE	0.96	0.75 to 1.24	VERY LOW

*One study (Gottlieb et al. 2009) reported induction dose of QW (weeks 0-3). Abbreviations: ACR20 = 20% improvement in American College of Rheumatology response criteria; RR = risk ratio; 95% CI = 95% confidence interval; ETA = Etanercept; MTX = Methotrexate; mg = milligrams; QW= once a week; INF = Infliximab; kg = kilograms IXE = Ixekizumab; ADA = Adalimumab; Q2W = once every 2 weeks; EOW = every other week; PBO = placebo; APR = Apremilast; BID = twice a day; CZP = Certolizumab Pegol; Q4W = once every 4 weeks; BIW = twice a week; W = week; Sec = Secukinumab; LD = loading dose; UST = Ustekinumab; Q12W = every 12 weeks.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

The role of NSAIDs is usually in the relief of symptoms of psoriatic arthritis for patients with mild and non-erosive articular as well as para-articular involvement. Treatment of NSAIDs should be limited to the lowest required dosage for the shortest period as needed ¹¹⁴.

Conventional synthetic DMARDs (e.g. MTX)

<p>We recommend starting a conventional synthetic DMARD (MTX) early to prevent progression of disease and erosive destruction of joints for patients with moderate to severe psoriasis and peripheral active joint involvement (PsA) despite the usage of NSAIDs, or glucocorticoid site injections if applicable and/or potential poor prognosis due to polyarthritis, increased inflammatory markers and erosive changes, and extra-articular musculoskeletal manifestations.</p>		<p>STRONG CONSENSUS</p> <p>100% Agreement</p> <p>EVIDENCE AND EXPERT CONSENSUS</p> <p>TABLE 41</p>
--	---	--

MTX is recommended, taking the label, the efficacy on skin and peripheral joints, the safety profile and the available long-term experience in the treatment of rheumatic joint disorders into to account¹¹⁴.

<p>We do not recommend synthetic monotherapy DMARDs (MTX) for the treatment of axial involvement or enthesitis, as they appear to be not effective in these patients.</p>		<p>STRONG CONSENSUS</p> <p>100% Agreement</p> <p>EXPERT CONSENSUS</p>
--	---	---

Biological DMARDs



For inadequately responding patients after at least one synthetic DMARD, we recommend the use of biological DMARDs as monotherapy or in combination with synthetic DMARDs.	↑↑	STRONG CONSENSUS 100% Agreement EVIDENCE AND EXPERT CONSENSUS TABLE 41
For the selection of a bDMARD for patients with moderate to severe psoriasis of the skin and active joint involvement (PsA), we recommend taking aspects of efficacy with regard to skin and the joints, comorbidity, practicability and safety into account.	↑↑	STRONG CONSENSUS 100% Agreement EXPERT CONSENSUS

¹ due to personal-financial conflict of interest 4 abstentions

Previously, guidelines have given a preference to TNF alpha antagonists over other bDMARDs. In the guideline group's view, a preference for inhibitors of TNF treatments for PsA is no longer mandatory, since ustekinumab and the IL-17A antibody treatments might be equally effective; however more data are needed for its real-life long term efficacy, safety and co-medication. The treatment with a biological DMARD can be performed in monotherapy or in combination with a conventional synthetic DMARD.

Other treatment options

As apremilast is less efficacious than bDMARDs, it is suggested for patients with psoriatic arthritis and an inadequate response to at least one csDMARD, in whom biological treatments are not appropriate. Local injection of glucocorticoids can be recommended in patients with active mono- or oligoarthritis, dactylitis and in enthesal areas (enthesitis). Systemic usage of glucocorticoids should not be standard for treatment of psoriatic arthritis, but if needed, e. g. during flares, "systemic steroids at the lowest effective dose may be used with caution"¹¹⁵. Tapering of glucocorticoids should be done slowly and step-wise when feasible.

Referenzen aus Leitlinien

17. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV 2015; 29: 2277-94.Referenzen
18. Nast A, Spuls PI, van der Kraaij G et al. European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update Apremilast and Secukinumab - EDF in cooperation with EADV and IPC. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV 2017; 31: 1951-63.
109. Elmamoun M, Chandran V. Role of Methotrexate in the Management of Psoriatic Arthritis. Drugs 2018; 78: 611-9.
110. McInnes IB, Nash P, Ritchlin C et al. Secukinumab for psoriatic arthritis: comparative effectiveness versus licensed biologics/apremilast: a network meta-analysis. Journal of comparative effectiveness research 2018; 7: 1107-23.
111. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naive patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. Annals of the rheumatic diseases 2020; 79: 123-31.
112. Nash P, McInnes IB, Mease PJ et al. Secukinumab Versus Adalimumab for Psoriatic Arthritis: Comparative Effectiveness up to 48 Weeks Using a Matching-Adjusted Indirect Comparison. Rheumatology and therapy 2018; 5: 99-122.
113. Dressler C, Eisert L, Pham PA, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments in psoriatic arthritis: a systematic review, meta-analysis and GRADE evaluation. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV 2019; 33: 1249-60.
114. Murashima A, Watanabe N, Ozawa N, Saito H, Yamaguchi K. Etanercept during pregnancy and lactation in a patient with rheumatoid arthritis: drug levels in maternal serum, cord blood, breast milk and the infant's serum. Annals of the rheumatic diseases 2009; 68: 1793-4.
115. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. Annals of the rheumatic diseases 2012; 71: 4-12.

Smith CH et al., 2020 [22].

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

Zielsetzung/Fragestellung

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;

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; The guideline and supplementary information was made available to the BAD membership, British Society for Paediatric Dermatology, British Dermatological Nursing Group, Primary Care Dermatological Society, British Society for Paediatric and Adolescent Rheumatology, British Society of Rheumatology, Royal College of Obstetrics and Gynaecology, Psoriasis and Psoriatic Arthritis Alliance, Psoriasis Association and relevant pharmaceutical companies (see Appendix M in File S2 for the full list of stakeholders), comments from whom were actively considered by the GDG. The finalized version was peer reviewed by the Clinical Standards Unit of the BAD, made up of the Therapy & Guidelines subcommittee, prior to submission for publication.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- All searches were conducted in PubMed, MEDLINE, EMBASE and Cochrane databases to identify key articles relevant to the questions.
- All searches for this draft version were completed on 7th September 2018 to ensure recommendations remain current to the best available evidence;
- This 2019 guideline updates the previous version.
- An annual literature review is planned for this fast-moving subject and the recommendations updated where necessary, in line with the BAD's recommended guideline development methodology

LoE/GoR:

Table I.3 Overall quality of outcome evidence in GRADE

Level	Description
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

For each comparison, e.g. drug A vs. placebo, the quality of the body of evidence is determined by the majority of the lowest quality rating amongst the **critical** outcomes;

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

↑

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.

- R2 (↑↑) Agree and formalize arrangements for drug administration, monitoring and follow-up between health carers and the person receiving treatment.
- R3 (↑↑) Offer people with psoriasis who are starting biologic therapy the opportunity to participate in long-term safety registries Empfehlung 1 (Empfehlungsgrad)

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)⁷ 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)⁸ 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

Prescribing biologic therapy

- R6 (↑↑) Be aware of the benefits of, contraindications to and adverse effects associated with biologic therapies and reference the drug-specific SPCs (www.medicines.org.uk/emc).
- R7 (↑↑) Provide high-quality, evidence-based information to people being prescribed biologic therapies. Explain the risks and benefits to people undergoing this treatment (and their families or carers where appropriate), using absolute risks and natural frequencies when possible
- R8 (↑↑) Support and advice should be offered to people with psoriasis (and their families or carers where appropriate) by healthcare professionals who are trained and competent in the use of biologic therapies

Reviewing biologic therapy

- R9 (↑↑) Assess initial response to biologic therapy in people with psoriasis at time points appropriate for the drug in question, and then on a regular basis during therapy (e.g. every 6 months); see File S1: Table S1 – Summary of licensed indications and posology for biologic therapy.
- R10 (↑↑) Review response to biologic therapy by taking into account
 - psoriasis disease severity compared with baseline (e.g. PASI baseline to end point score)⁹
 - the agreed treatment goal
 - control of psoriatic arthritis disease activity and/or inflammatory bowel disease (in consultation with a rheumatologist and/or gastroenterologist)
 - the impact of psoriasis on the person’s physical, psychological and social functioning
 - the benefits vs. the risks of continued treatment
 - the views of the person undergoing treatment (and their family or carers, where appropriate)
 - adherence to the treatment.
- R11 (↑↑) Assess whether the minimal response criteria have been met, as defined by
 - ≥ 50% reduction in baseline disease severity (e.g. PASI 50 response, or percentage BSA where PASI is not applicable) and
 - clinically relevant improvement in physical, psychological or social functioning (e.g. ≥ 4point improvement in DLQI or resolution of low mood)
- R12 (↑) Consider changing to an alternative therapy, including another biologic therapy, if any of the following applies:
 - the psoriasis does not achieve the minimum response criteria (primary failure – see R11)
- the psoriasis initially responds but subsequently loses this response (secondary failure)

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.
- R14 (↑↑) Tailor the choice of agent to the needs of the person. Take into account the following factors (See File S1: Table S2 – Decision aid):

Psoriasis factors

- the goal of therapy [for example Physician's Global Assessment (PGA) of clear or nearly clear]
- disease phenotype and pattern of activity ² disease severity and impact
- the presence of psoriatic arthritis (in consultation with an adult or paediatric rheumatologist)
- the outcomes of previous treatments for psoriasis.

Other individual factors

- person's age
- past or current comorbid conditions (e.g. inflammatory bowel disease, heart failure)
- conception plans
- body weight
- the person's views and any stated preference on administration route or frequency
- likelihood of adherence to treatment

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.10-13
*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).

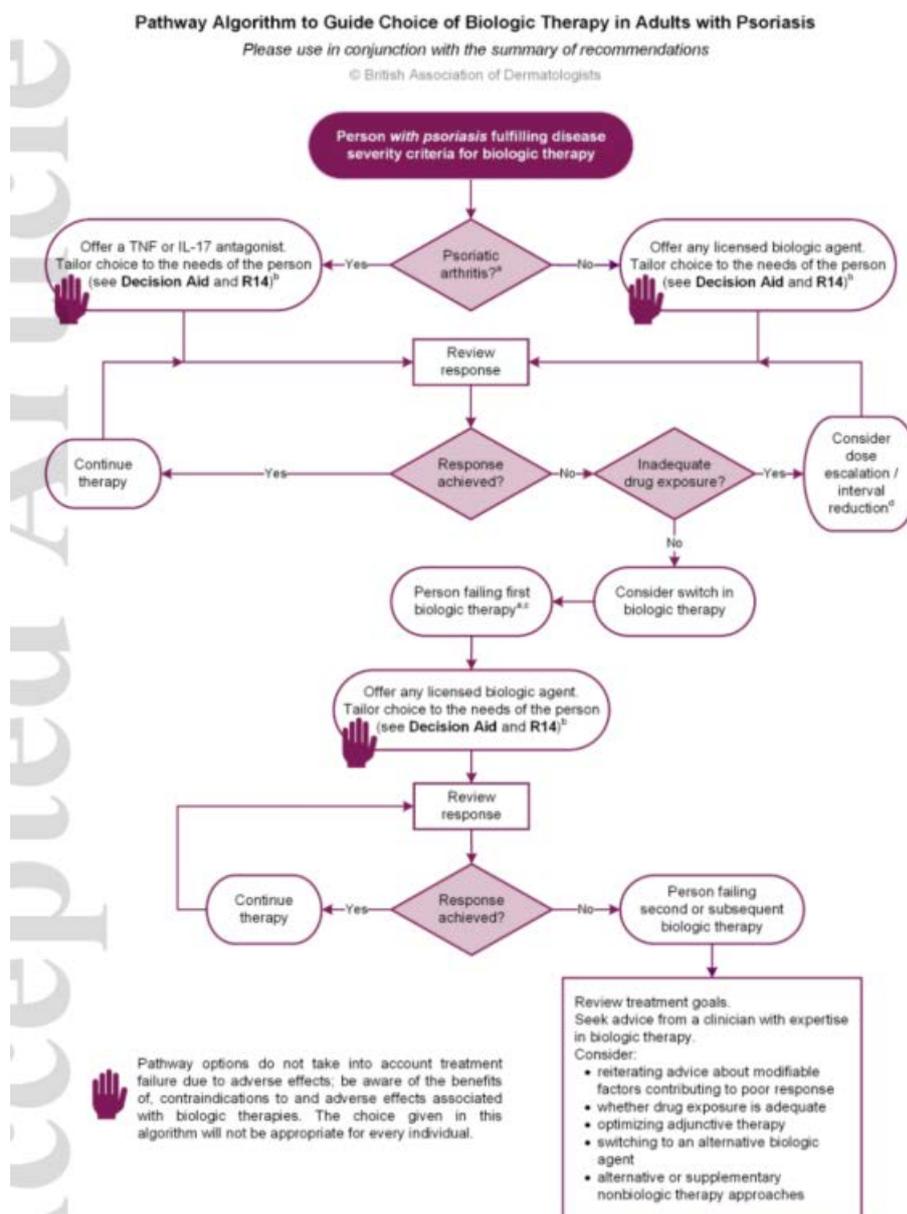


Figure legends

Backgroundinfos aus Leitlinien: siehe Anhang

Gossec L et al., 2012 [8]

European League Against Rheumatism (EULAR)

EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update

Zielsetzung/Fragestellung

To update the European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the pharmacological treatment of psoriatic arthritis (PsA) from 2015.

The objective of this taskforce, therefore, was to update the EULAR recommendations for the management of PsA with non- topical, pharmacological therapies.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; The taskforce consisted of 28 persons from 15 European countries with 15 different healthcare systems: 21 rheumatologists, 2 people affected with PsA, 1 health professional, 1 dermatologist and 3 rheumatology fellows/trainees. The taskforce comprised more than 30% new members compared with 2015.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; The SLR was performed between October 2018 and May 2019, Where relevant and based on expert opinion, data made available after the end of the SLR were also integrated.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; Each recommendation was discussed in detail both in smaller (breakout) groups and in plenary sessions until consensus was reached.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Siehe SR (Kerschbaumer et al. 2020)
- Embase, Medline and the Cochrane Library without language restriction. Based on the previous SLR, the search included all studies published between 1 January 2015 and 21 December 2018 (last date searched).

LoE

-

Table 1 Categories of evidence⁹

Category	Evidence
1A	From meta-analysis of randomised controlled trials
1B	From at least one randomised controlled trial
2A	From at least one controlled study without randomisation
2B	From at least one type of quasi-experimental study
3	From descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies or case-control studies
4	From expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities

-

GoR

Table 2 Strength of recommendations

Strength	Directly based on
A	Category I evidence
B	Category II evidence or extrapolated recommendations from category I evidence
C	Category III evidence or extrapolated recommendation from category I or II evidence
D	Category IV evidence or extrapolated recommendation from category II or III evidence

Sonstige methodische Hinweise

- For changes to existing recommendations against which no new evidence has accrued since the last update, a $\geq 75\%$ vote by the taskforce was mandated in order to prevent new taskforces from reformulating without major reasoning what had previously been developed based on the evidence presented at that point in time. If this majority was not reached, the recommendation was not changed. New recommendations were formulated and then accepted if $\geq 75\%$ of the members agreed; if this agreement was not reached, the recommendation was reworded and subjected to a renewed vote for which a $\geq 67\%$ majority was required. If this was not achieved, the wording underwent a next round of discussion and the new phrasing was approved if $> 50\%$ of the taskforce members voted for it.
- After the face- to- face meeting, the taskforce members were provided with the category of evidence and grade of recommendation for each item, based on the Oxford Evidence Based Medicine categorisation, as per the EULAR procedures.^{21 22} Then an anonymised, email- based voting on the level of agreement among the taskforce members was performed on a 0–10 scale (with 10 meaning full agreement) allowing calculation of mean levels of agreement.

Empfehlungen

- New recommendation 5, 7, 12
- Modified recommendation 4, 6, 8, 9, 10, 11 from 2015 version

Recommendation

Table 1 2019 EULAR recommendations for the pharmacological management of psoriatic arthritis, with levels of evidence, grade of recommendations and level of agreement

Overarching principles	Level of agreement, mean (SD)
A Psoriatic arthritis is a heterogeneous and potentially severe disease, which may require multidisciplinary treatment.	9.9 (0.4)
B Treatment of psoriatic arthritis patients should aim at the best care and must be based on a shared decision between the patient and the rheumatologist, considering efficacy, safety and costs.	9.8 (0.5)
C Rheumatologists are the specialists who should primarily care for the musculoskeletal manifestations of patients with psoriatic arthritis; in the presence of clinically significant skin involvement, a rheumatologist and a dermatologist should collaborate in diagnosis and management.	9.8 (0.7)
D The primary goal of treating patients with psoriatic arthritis is to maximise health-related quality of life, through control of symptoms, prevention of structural damage, normalisation of function and social participation; abrogation of inflammation is an important component to achieve these goals.	9.9 (0.4)
E In managing patients with psoriatic arthritis, consideration should be given to each musculoskeletal manifestation and treatment decisions made accordingly.	9.9 (0.3)
F When managing patients with psoriatic arthritis, non-musculoskeletal manifestations (skin, eye and gastrointestinal tract) should be taken into account; comorbidities such as metabolic syndrome, cardiovascular disease or depression should also be considered.	9.8 (0.6)



Recommendations	Level of evidence	Grade of recommendation	Level of agreement, mean (SD)
1 Treatment should be aimed at reaching the target of remission or, alternatively, low disease activity, by regular disease activity assessment and appropriate adjustment of therapy.	1b	A	9.4 (1.0)
2 Non-steroidal anti-inflammatory drugs may be used to relieve musculoskeletal signs and symptoms.	1b	A	9.6 (0.8)
3 Local injections of glucocorticoids should be considered as adjunctive therapy in psoriatic arthritis*; systemic glucocorticoids may be used with caution at the lowest effective dose†.	3b* 4†	C	9.5 (1.1)
4 In patients with polyarthritis, a csDMARD should be initiated* rapidly†, with methotrexate preferred in those with relevant skin involvement*.	1b* 5†	B	9.5 (0.8)
5 In patients with monoarthritis or oligoarthritis, particularly with poor prognostic factors such as structural damage, high erythrocyte sedimentation rate/C reactive protein, dactylitis or nail involvement, a csDMARD should be considered.	4	C	9.3 (1.0)
6 In patients with peripheral arthritis and an inadequate response to at least one csDMARD, therapy with a bDMARD should be commenced; when there is relevant skin involvement, an IL-17 inhibitor or IL-12/23 inhibitor may be preferred.	1b	B	9.4 (1.1)
7 In patients with peripheral arthritis and an inadequate response to at least one csDMARD and at least one bDMARD, or when a bDMARD is not appropriate, a JAK inhibitor may be considered.	1b	B	9.2 (1.3)
8 In patients with mild disease* and an inadequate response to at least one csDMARD†, in whom neither a bDMARD nor a JAK inhibitor is appropriate*, a PDE4 inhibitor may be considered.	5* 1b†	B	8.5 (1.9)
9 In patients with unequivocal enthesitis and insufficient response to NSAIDs or local glucocorticoid injections, therapy with a bDMARD should be considered.	1b	B	9.3 (0.9)
10 In patients with predominantly axial disease which is active and has insufficient response to NSAIDs, therapy with a bDMARD should be considered, which according to current practice is a TNF inhibitor; when there is relevant skin involvement, IL-17 inhibitor may be preferred.	1b	B	9.7 (0.6)
11 In patients who fail to respond adequately to, or are intolerant of a bDMARD, switching to another bDMARD or tsDMARD should be considered*, including one switch within a class†.	1b* 4†	C	9.5 (1.2)
12 In patients in sustained remission, cautious tapering of DMARDs may be considered.	4	C	9.5 (0.9)

The level of agreement was computed on a 0–10 scale.

csDMARDs include methotrexate, sulfasalazine or leflunomide; bDMARDs include here TNF inhibitors (both original and biosimilars) and drugs targeting the IL-17 and IL-12/23 pathways.

bDMARDs, biological disease-modifying antirheumatic drugs; csDMARDs, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; EULAR, European League Against Rheumatism; IL, interleukin; JAK, Janus kinase; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; PDE4, phosphodiesterase-4; TNF, tumour necrosis factor.

Hintergrundinformation zu Empfehlungen 5,6,7,8

Recommendation 5: In patients with monoarthritis or oligoarthritis, particularly with poor prognostic factors such as structural damage, high erythrocyte sedimentation rate/c reactive protein, dactylitis or nail involvement, a csDMARD should be considered. This recommendation emphasises that patients with oligoarticular disease should (similar to polyarticular patients) receive a csDMARD rapidly in the presence of poor prognostic factors (please see the text of the recommendation). Concerning factors associated with poor prognosis (here defined as radiographic severity), the SLR identified nail involvement in addition to those factors presented in 2011 and 2015, and this element was added accordingly to the phrasing of recommendation 5.^{51 52} Dactylitis was previously addressed together with enthesitis (see recommendation 9 in 2015). However, these manifestations have now been separated. The taskforce considered that dactylitis was distinct in terms of physiopathology, diagnosis and prognosis, since it is linked to radiographic changes in PsA, whereas enthesitis is not.⁵³ Furthermore, although there is a lack of good-quality data, recent studies suggest at least some efficacy of MTX in dactylitis.^{41 42} Thus, dactylitis should now be treated similarly to arthritis, and if associated with polyarticular disease it should be treated like polyarthritis. Of note, NSAIDs have not demonstrated efficacy in dactylitis. Given the lack of strong data on oligoarticular PsA, this recommendation was based more on expert opinion than on hard data (level of evidence, 4; grade of recommendation: C).

Recommendation 6: In patients with peripheral arthritis and an inadequate response to at least one csDMARD, therapy with a bDMARD should be commenced; when there is relevant skin involvement, an IL-17 inhibitor or IL-12/23 inhibitor may be preferred.

This recommendation addresses patients with peripheral arthritis, after failure or intolerance to at least one csDMARD. In these patients, the taskforce recommends a bDMARD. In some patients, especially those without bad prognostic factors or those with mild disease activity, it may be indicated to rotate to a second csDMARD before starting a bDMARD, as previously outlined in the 2015 recommendations.¹² The taskforce extensively discussed the legitimacy of a bDMARD as first DMARD strategy; the discussion focused on

efficacy and safety, as well as on costs. The taskforce was of the opinion that many patients respond satisfactorily to MTX, while tolerating the drug well. These patients would be subjected to overtreatment if starting a bDMARD immediately rather than waiting for 3 months to determine if a response to MTX has occurred (see recommendations 9 and 10). A good example is revealed in the SEAM- PsA trial. However, if enthesal or axial inflammatory involvement predominates, earlier use of bDMARDs is proposed, since csDMARDs are ineffective in these conditions (please see recommendations 9 and 10). Whereas the 2015 recommendation stated that it was 'usual practice' to start a TNFi in comparison with other bDMARDs, the current update does not distinguish anymore between TNFi, IL-12/23 inhibitor (IL-12/23i) and IL-17 inhibitor (IL-17i). The SLR reconfirmed the efficacy of TNFi in PsA, and there are now reassuring long-term safety data with these drugs, including data indicating that the incidence of malignancies is not increased.^{54 55} Drugs targeting IL-12/23 and IL-17 are also consistently efficacious in comparison with placebo and long-term safety seems favourable.¹ In addition to secukinumab, a second IL-17i, ixekizumab, has been approved since the 2015 recommendations, showing a similar efficacy and safety profile, which further reassured the taskforce.^{14 56} Importantly, a head-to-head trial of ixekizumab versus the TNFi adalimumab showed similar efficacy of ixekizumab and adalimumab for musculoskeletal manifestations.⁵⁷

Of note, efficacy in joints appeared numerically less for the IL-12/23i ustekinumab; however, observational data indicate similar magnitudes of response versus TNFi, and a formal head-to-head trial is currently lacking.^{13 58} Furthermore, the taskforce noted that recent studies with biologicals targeting the IL-23-p19 subunit (**guselkumab**, risankizumab, tildrakizumab) appear encouraging, and that targeting this pathway has shown excellent efficacy in psoriasis.⁵⁹⁻⁶³ Thus, a suggested order between different targeted pathways is intentionally not given in this recommendation. The total safety picture of these three categories of bDMARDs appeared acceptable in our SLR.¹ The risks of TNFi are well known from large registries for long-term safety including these drugs. IL-17i may increase the incidence of (mild) localised candidiasis, and monitoring for a possible increased risk of inflammatory bowel disease is still ongoing.⁶⁴ In any case, safety must always be considered carefully in every patient; more complete information regarding the safety aspects of bDMARDs is provided in the drugs' package inserts. Taking together data on efficacy and safety, with regard to the treatment of arthritis in PsA, the taskforce found no reason to currently prioritise one of these bDMARDs over another one (as shown also in figure 1); costs should also be taken into account, and these may vary at the country level. In contrast, both IL-12/23i and IL-17i have shown greater efficacy in skin than TNFi, in head-to-head trials of psoriasis and PsA^{62 65 66}; this evidence justifies the second half of the recommendation, which encourages the use of an IL-12/23i or IL-17i in patients with relevant skin involvement, where 'relevant' is defined (as above) as either extensive or as important to the patient. When choosing a first bDMARD, the differential impact on certain musculoskeletal and non-musculoskeletal manifestations as well as comorbidities such as metabolic syndrome has to be considered. While important skin involvement was already mentioned, IL-12/23 inhibition may not be effective for axial involvement; IL-17 inhibition may not be appropriate for patients with concomitant inflammatory bowel disease for which monoclonal antibodies to TNF and IL-12/23 inhibitors are approved; and in the presence of uveitis, a monoclonal antibody to TNF may be the preferred first and second bDMARD because of respective approval.^{67 68} On the other hand, regarding comorbidities, the paucity of relevant data precludes firm recommendations at present; this has been added to the research agenda. The issue of monotherapy with bDMARDs versus combination therapy with a csDMARD was discussed.^{69 70} The current recommendation is to continue MTX with a bDMARD (using the latter as an add-on strategy) in patients already

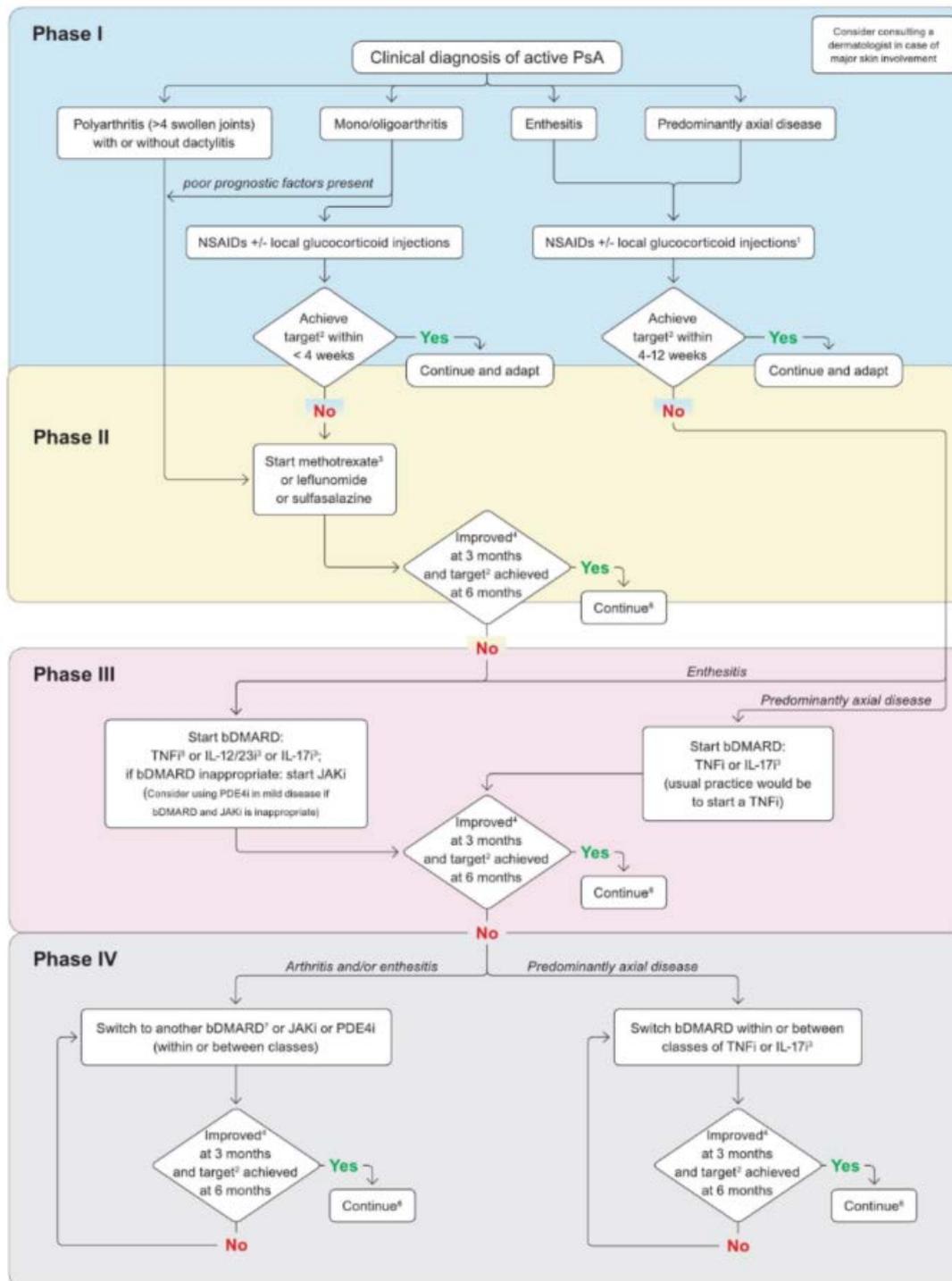
taking this drug and tolerating it well, but the taskforce admitted that to date there is no clear evidence that combination therapy is more efficacious than monotherapy, aside from a slight reduction of immunogenicity that is of doubtful clinical significance.⁷¹ We suggest that MTX dose may be reduced in subjects showing a good biological drug response, especially when there are concerns about MTX toxicity. However, more data are needed and this point was put into the research agenda.

Recommendation 7: In patients with peripheral arthritis and an inadequate response to at least one csDMARD and at least one bDMARD, or when a bDMARD is not appropriate, a JAK inhibitor may be considered.

At this moment, the only JAK inhibitor (JAKi) approved for PsA is tofacitinib. Our SLR indicated tofacitinib may have similar efficacy as the TNFi adalimumab for joint involvement, but numerically lower efficacy in skin psoriasis.^{1 15 72} There also appears to be satisfactory efficacy of tofacitinib in TNFi insufficient-responder populations.¹ According to European Medicines Agency approval, tofacitinib must be prescribed with MTX. Safety signals exist for some infections, especially herpes zoster, as well as a recent signal for deep vein thrombosis especially with a high dose of tofacitinib which is not approved for PsA, but also the usual 5 mg twice daily dose particularly in those with cardiovascular risk factors and older patients.^{15 72 73} To date, two other JAKis are in development phases for PsA. Filgotinib showed promising efficacy in a phase II trial and **upadacitinib** was approved for use in rheumatoid arthritis shortly after the development of these recommendations, and also showed encouraging results in PsA.¹⁶ *Hinweis der FBMed: die zugrundeliegende Studie 16 untersucht nicht den Einfluss von Upadacitinib sondern Filgotinib.*

Taking these elements into account, as well as the general principle of favouring drugs with robust long-term safety data, the taskforce proposed JAKi either after inadequate response or intolerance to at least one bDMARD, or when a bDMARD is considered not appropriate. 'Not appropriate' means, for example, non-adherence to injections or a strong patient preference for an oral drug (in accordance with the overarching principle A concerning 'shared decision making'). However, the group agreed that normally the step-up approach would be a csDMARD followed by a bDMARD, and subsequently another bDMARD or a JAKi. As new data become available, the current positioning of JAKis may evolve; this will justify an update of the recommendations if appropriate.

Recommendation 8: In patients with mild disease and an inadequate response to at least one csDMARD, in whom neither a bDMARD nor a JAK inhibitor is appropriate, a PDE4 inhibitor may be considered. Similar to the 2015 update, this recommendation reserves a special place for apremilast: it should be used only when csDMARD therapy has failed and bDMARDs and JAKi are not appropriate; however, the taskforce considered that the value of apremilast may be found in treating patients with relatively mild disease or those in whom other agents are contraindicated, such as in patients with chronic infections. Mild disease is defined here as only few joints (four or less, thus oligoarticular disease), lower disease activity by composite scores and/or limited skin involvement. The reason for proposing the use of apremilast primarily for mild disease is that profound responses, such as American College of Rheumatology 70% (ACR70), are rarely seen in clinical trials with apremilast and are sometimes not different from placebo.^{11 74-77} Moreover, radiographic data providing the disease-modifying potential of the drug are still lacking for apremilast, and therefore this drug may not be appropriate for patients with poor prognostic factors. A randomised controlled trial with apremilast in oligoarticular disease is currently under way.⁷⁸ The level of agreement with this recommendation was lower than for the others, suggesting diverse expert views on the place of this drug.



1. No glucocorticoids for axial disease.

2. The target is remission or low disease activity (especially with long standing disease) in accordance with the treat-to-target recommendations.

3. Preferred in the presence of relevant skin involvement, however in case of concomitant inflammatory bowel disease or uveitis, an anti-TNF antibody would be preferred.

4. Improvement means at least 50% reduction in disease activity.

5. As add-on to methotrexate.

6. Consider cautious tapering in sustained remission.

7. Including abatacept.

8. For definition of individual items see text. Phase I: recommendations 1, 2, 3, 4, 5; Phase II: recommendations 1, 3, 4, 5, 12; Phase III: recommendations 6, 8, 9, 10, 12; Phase IV: recommendations 7, 11, 12.

Referenzen aus Leitlinien

1 Kerschbaumer A, Smolen JS, Dougados M, et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature research for the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016.

13 Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of the anti- IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non- biological and biological anti- tumour necrosis factor therapy: 6- month and 1- year results of the phase 3, multicentre, double- blind, placebocontrolled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:990–9.

- 14 Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, et al. Ixekizumab, an interleukin- 17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic- naive patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double- blind, placebo- controlled and active (adalimumab)- controlled period of the phase III trial SPIRIT- P1. *Ann Rheum Dis* 2017;76:79–87.
- 15 Mease P, Hall S, FitzGerald O, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2017;377:1537–50.
- 16 Mease P, Coates LC, Helliwell PS, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis (EQUATOR): results from a randomised, placebo- controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2018;392:2367–77.
- 40 Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, et al. The comparative one- year performance of anti- tumor necrosis factor alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Rheum* 2008;59:234–40.
- 41 Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, et al. Effectiveness and retention rates of methotrexate in psoriatic arthritis in comparison with methotrexate- treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:671–6.
- 42 Mease PJ, Gladman DD, Collier DH, et al. Etanercept and methotrexate as monotherapy or in combination for psoriatic arthritis: primary results from a randomized, controlled phase III trial. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1112–24.
- 51 Jadon DR, Shaddick G, Tillett W, et al. Psoriatic arthritis mutilans: characteristics and natural radiographic history. *J Rheumatol* 2015;42:1169–76.
- 52 El Miedany Y, El Gaafary M, Youssef S, et al. Tailored approach to early psoriatic arthritis patients: clinical and ultrasonographic predictors for structural joint damage. *Clin Rheumatol* 2015;34:307–13.
- 53 Geijer M, Lindqvist U, Husmark T, et al. The Swedish early psoriatic arthritis registry 5- year followup: substantial radiographic progression mainly in men with high disease activity and development of Dactylitis. *J Rheumatol* 2015;42:2110–7.
- 54 Hellgren K, Dreyer L, Arkema EV, et al. Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO registers. *Ann Rheum Dis* 2017;76:105–11.
- 55 Costa L, Caso F, Del Puente A, et al. Incidence of malignancies in a cohort of psoriatic arthritis patients taking traditional disease modifying antirheumatic drug and tumor necrosis factor inhibitor therapy: an observational study. *J Rheumatol* 2016;43:2149–54.
- 56 Nash P, Kirkham B, Okada M, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24- week randomised, double- blind, placebo- controlled period of the SPIRIT- P2 phase 3 trial. *The Lancet* 2017;389:2317–27.
- 57 Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, et al. A head- to- head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological- naive patients with active psoriatic arthritis: 24- week results of a randomised, open- label, blinded- assessor trial. *Ann Rheum Dis* 2020;79:123–31.
- 58 McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double- blind, placebo- controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet* 2013;382:780–9.
- 59 Deodhar A, Gottlieb AB, Boehncke W- H, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double- blind, placebo- controlled, phase 2 study. *Lancet* 2018;391:2213–24.
- 60 Mease PJ, Kellner H, Morita A, et al. OP0307 efficacy and safety of risankizumab, a selective IL- 23p19 inhibitor, in patients with active psoriatic arthritis over 24 weeks: results from a phase 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2018;77:200–1.
- 61 Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CEM, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an antiinterleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: results from the phase III, double- blinded, placebo- and active comparator- controlled voyage 1 trial. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:405–17.
- 62 Reich K, Armstrong AW, Foley P, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an antiinterleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: results from the phase III, double- blind, placebo- and active comparatorcontrolled voyage 2 trial. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:418–31.
- 63 Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate- to- severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double- blind, randomised, placebo- controlled and ustekinumab- controlled phase 3 trials. *Lancet* 2018;392:650–61.
- 64 Mease PJ, Kavanaugh A, Reimold A, et al. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of psoriatic arthritis: final 5- year results from the phase 3 future 1 study. *ACR Open Rheumatol* 2020;2:18–25.
- 65 Blauvelt A, Reich K, Tsai T- F, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate- to- severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:e69:60–9.

- 66 Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, et al. Risankizumab versus ustekinumab for moderate- to- severe plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2017;376:1551–60.
- 67 Schreiber S, Colombel J- F, Feagan BG, et al. Incidence rates of inflammatory bowel disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis treated with secukinumab: a retrospective analysis of pooled data from 21 clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2019;78:473–9.
- 68 So A, Inman RD. An overview of biologic disease- modifying antirheumatic drugs in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2018;32:453–71.
- 69 Aaltonen K, Heinonen A, Joensuu J, et al. Effectiveness and drug survival of TNFinhibitors in the treatment of psoriatic arthritis: a prospective cohort study. *Semin Arthritis Rheum* 2017;46:732–9.
- 70 Behrens F, Cañete JD, Olivieri I, et al. Tumour necrosis factor inhibitor monotherapy vs combination with MTX in the treatment of PSA: a systematic review of the literature. *Rheumatology* 2015;54:915–26.
- 71 Zisapel M, Zisman D, Madar- Balakirski N, et al. Prevalence of TNF- α blocker immunogenicity in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2015;42:73–8.
- 72 Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with an inadequate response to TNF inhibitors. *N Engl J Med* 2017;377:1525–36.
- 73 Ema confirms Xeljanz to be used with caution in patients at high risk of blood clots. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-confirms-xeljanz-be-usedcaution-patients-high-risk-blood-clots> [Accessed 2 Apr 2020].

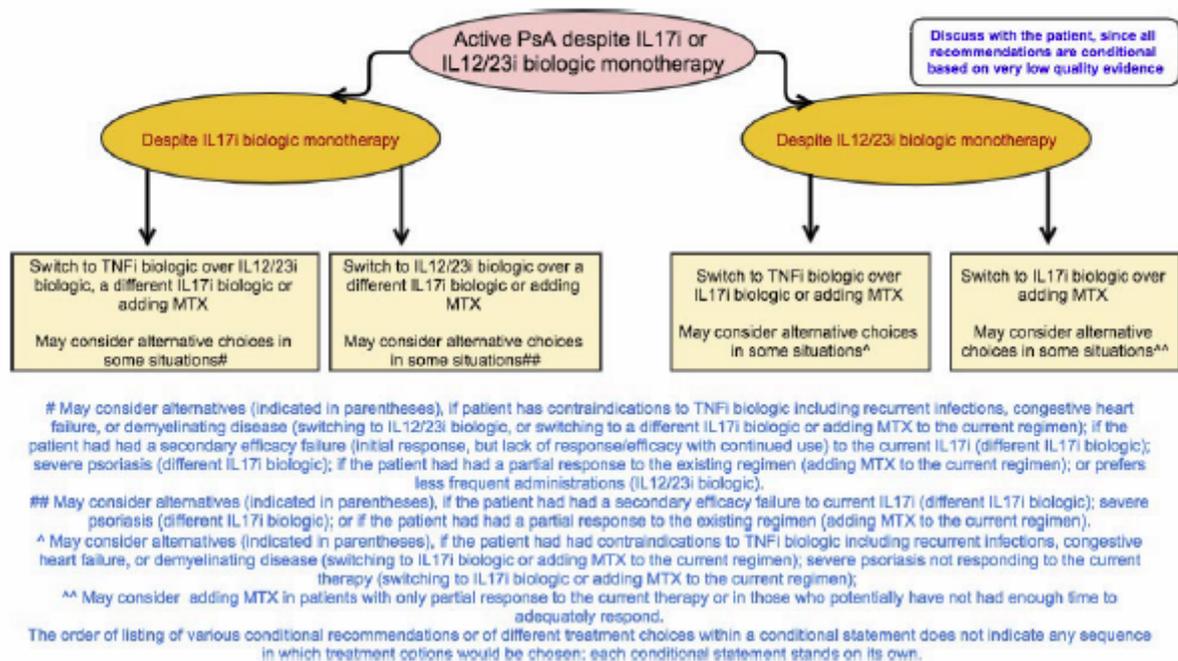


Figure 6. Recommendations for the treatment of patients with active psoriatic arthritis (PsA) despite treatment with interleukin-17 inhibitor (IL-17i) or IL-12/23i biologic monotherapy. All recommendations are conditional based on low- to very-low-quality of evidence. A conditional recommendation means that the panel believed 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 preference sensitive and always warrant a shared decision-making approach. Due to the complexity of management of active PsA, not all clinical situations and choices could be depicted in this flow chart, and therefore we show only the key recommendations. For a complete list of recommendations, please refer to the Results section of the text. For the level of evidence supporting each recommendation, see Table 4 and the related section in the Results. TNFi = tumor necrosis factor inhibitor; MTX = methotrexate.

Coates LC et al., 2022 [4].

Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA)

Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis

Siehe auch:

- Coates LC et al., 2021 [2].
- Coates LC et al., 2021 [3].

Leitlinienorganisation/Fragestellung

To update the 2009 Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) treatment recommendations for the spectrum of manifestations affecting patients with psoriatic arthritis (PsA).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; zutreffend
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; zutreffend
Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; searches were initially run in 2019 but were updated in 2020 owing to delays in the recommendation. Additional searches identified evidence published in abstract form at key rheumatology and dermatology conferences (ACR, EULAR and American Academy of Dermatology annual meetings) from 2017 to 2020. Data that had only been published in abstract form at the time the recommendations were created were included so as to provide consideration of the newest data in this fast- evolving discipline, but, as in 2015, it was decided that data derived from abstracts alone should be clearly identified in the recommendations.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren unklar; recommendations were critically reviewed and edited via in-person discussion and online survey.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach was applied
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert, zutreffend
- GRAPPA rheumatologists, dermatologists, and PsA patients drafted recommendations

Sonstige methodische Hinweise

- Bewertung der internen Validität der Einzelstudien unklar
- Z.T. keine eindeutige Zuordnung der zugrundeliegenden Evidenz zu den Empfehlungen
- Der Ausblick einer überarbeiteten Version ist veröffentlicht jedoch steht die Veröffentlichung der aktualisierten und vollumfänglichen Leitlinie noch aus.

Empfehlungen

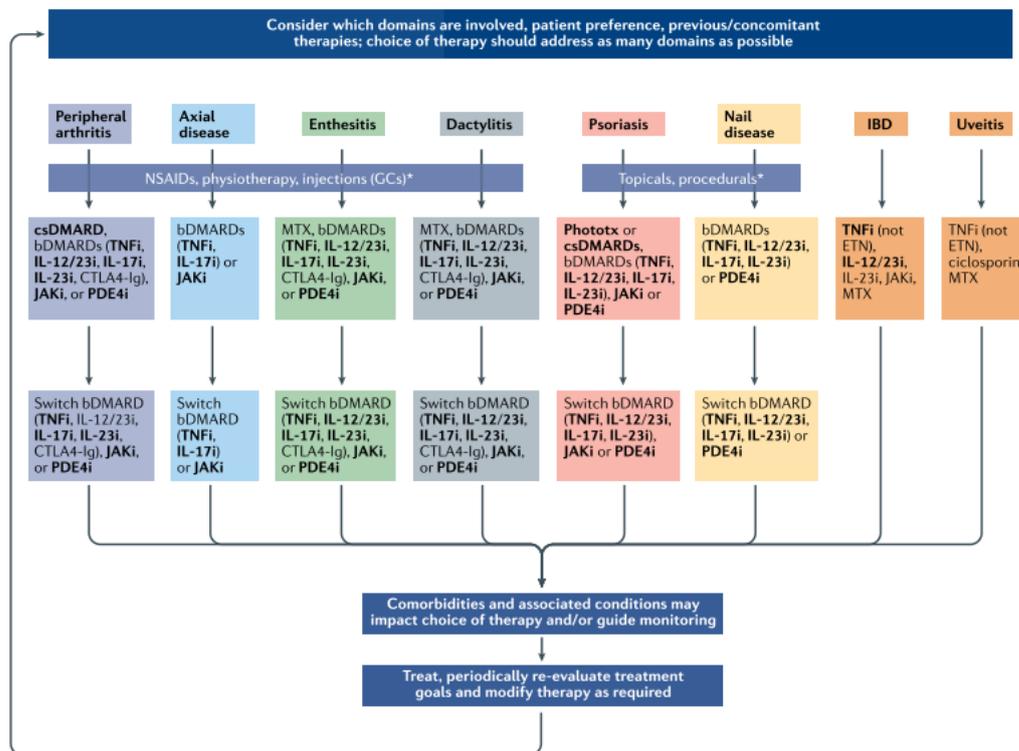


Fig. 2 | GRAPPA 2021 treatment schema. The Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) 2021 treatment recommendations for psoriatic arthritis (PsA) use a domain-based approach, but, considering that most patients present with disease in multiple domains, this treatment schema combines the recommendations for each domain to guide therapeutic decisions. Disease activity should be assessed in each of the domains and consideration given to comorbidities, previous therapies and patient preference. Standard 'step-up' approaches, as well as expedited treatment routes, are indicated. Treatment efficacy and tolerability should be re-evaluated periodically and treatment

adjusted as appropriate. The order of the products in the boxes is sorted by mechanism of action and does not reflect guidance on relative efficacy or suggested usage. Bold text indicates a strong recommendation, standard text a conditional recommendation. The asterisks indicate a conditional recommendation based on data from abstracts only. bDMARD, biologic DMARD; CTLA4-ig, CTLA4-immunoglobulin fusion protein; csDMARD, conventional synthetic DMARD; ETN, etanercept; GC, glucocorticoid; IBD, inflammatory bowel disease; JAKi, Janus kinase inhibitor; MTX, methotrexate; PDE4i, phosphodiesterase 4 inhibitor; TNFi, TNF inhibitor.

Peripheral Arthritis

- NSAIDs and intra- articular and oral glucocorticoids are conditionally recommended for relieving symptoms of peripheral arthritis as per the 2015 recommendation, as no new relevant data were identified.
- For treatment- naive patients, there remains a low level of evidence to support the use of csDMARDs for the treatment of peripheral arthritis. However, in view of supportive observational data^{7–10} and universal accessibility, the use of csDMARDs (methotrexate, sulfasalazine or leflunomide) is strongly recommended.
- In many circumstances, csDMARDs can be used as first- line therapy, with regular assessment of clinical response (every 12–24 weeks) and early escalation of therapy (between 12 and 24 weeks) advised as necessary. It is important to acknowledge that new, high- quality data support the superiority of TNF inhibitors over csDMARDs as first- line therapy, particularly in patients with early disease^{8–10}.
- The decision to use TNF inhibition as first- line therapy should be made as part of a shared decision- making process between the clinician and the patient, with consideration of the risks, benefits and the individual's preference. For all RCTs reviewed for phosphodiesterase 4 inhibitors (PDE4i), TNF inhibitors, IL-17 inhibitors, IL-12/23 inhibitors, IL-23 inhibitors and JAK inhibitors, there were no differences in efficacy for

these treatment options in subgroups of patients with or without concurrent csDMARDs.

- In a large RCT that was adequately powered to compare methotrexate, etanercept and their combination, there was no difference in efficacy between the etanercept monotherapy arm and the etanercept–methotrexate combination arm⁸.
- These findings support the conclusion that a combination of csDMARDs with bDMARDs might not be necessary to achieve short- term response. With JAK inhibitors, the evidence is scarce but also points in the same direction. However, the potential benefit of concomitant therapy with csDMARDs with all bDMARDs is incompletely defined, with conflicting evidence derived largely from uncontrolled studies; further study is indicated to define potential benefits. For patients with an inadequate response to csDMARDs, high- quality evidence supports the use of TNF inhibitors, IL-17 inhibitors, IL-23 inhibitors and JAK inhibitors; and moderate- quality evidence supports IL-12/23 inhibitors or PDE4 inhibitors being superior to placebo. Similar magnitudes of effect sizes for efficacy were observed across RCTs for TNF inhibitors, IL-17 inhibitors, IL-23 inhibitors and JAK inhibitors compared with placebo, whereas effect sizes for PDE4 inhibitors and IL-12/23 inhibitors seemed to be lower (see Supplementary Table 9). These classes of drugs are all strongly recommended on the basis of this evidence. Concerning the choice between different bDMARDs or tsDMARDs, two head- to- head RCTs compared IL-17 inhibition with TNF inhibition^{11,12}, and one compared JAK inhibition with TNF inhibition¹³.
- These studies were adequately powered to inform a direct comparison between these therapies. On the basis of current evidence, the efficacies of IL-17 inhibitors and TNF inhibitors are comparable for the peripheral arthritis domain in patients with an inadequate response to csDMARDs. Superiority of a JAK inhibitor (given at the higher of two doses) over a TNF inhibitor for some, but not all, peripheral arthritis outcomes was seen in a single RCT¹³; consistent superiority of JAK inhibitors over other bDMARDs is yet to be shown.
- Based on the evidence, including head- to- head studies, TNF inhibitors, IL-17 inhibitors and JAK inhibitors are equally recommended. There are no current head- to- head studies comparing IL-23 inhibitors with other bDMARDs or JAK inhibitors. Although IL-23 inhibition is still strongly recommended, it might be considered slightly lower in terms of recommendations for use in patients with peripheral arthritis. One small, open- label study comparing IL-12/23 inhibition with TNF inhibition did not show the superiority of IL-12/23 inhibition over TNF inhibition in peripheral joint domains¹⁴.
- For patients with previous experience with bDMARDs, TNF inhibitors, IL-17 inhibitors, IL-23 inhibitors and JAK inhibitors are strongly recommended on the basis of moderate- to high- quality evidence. PDE4 inhibition is conditionally recommended. The limitations for these recommendations include the issue that the evidence was derived from patients with PsA who predominantly had polyarthritis, with this evidence then extrapolated to oligoarthritis and other phenotypes. For inadequate responders, there are insufficient data for specific recommendations based on primary versus secondary failure of prior treatment.

Axial disease.

- For patients with axial symptoms who have not responded to treatment with NSAIDs, physiotherapy and/or sacroiliac joint glucocorticoid injections (when appropriate), initiation of a targeted therapy is strongly recommended. TNF inhibition and IL-17 inhibition have demonstrated efficacy in both radiographic and non- radiographic axSpA and were recommended for axial PsA in the previous GRAPPA recommendations².

- Since the 2015 recommendations², several phase II, upadacitinib¹⁶ and phase II–III RCTs have demonstrated the efficacy of the JAK inhibitors tofacitinib¹⁵ and filgotinib¹⁷ in ankylosing spondylitis. Data from a . Extrapolating phase III study of tofacitinib in ankylosing spondylitis published in 2021 confirm this efficacy¹⁸ from the evidence in axSpA, we recommend these agents for axial PsA as well.
- Only one study was designed specifically to assess axial PsA¹⁹. In this phase IIIb RCT, the IL-17 inhibitor secukinumab demonstrated significant improvement in the signs and symptoms of axial disease compared with placebo in patients with PsA who had an inadequate response to NSAIDs; a reduction in MRI scores was also noted. As IL-17 inhibitors have shown efficacy and have been approved for use in the treatment of axSpA, these agents are strongly recommended for axial PsA. Although IL-12/23 inhibitors and IL-23 inhibitors have not demonstrated efficacy in ankylosing spondylitis²⁰, post hoc analyses from the trials of ustekinumab and guselkumab in patients who have had axial symptoms suggest that these agents might be effective in axial PsA^{19,20}.
- However, it is also possible that improvement in the outcome measures used (for example, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)) could reflect disease activity in other PsA domains. Because these studies included primarily patients with active PsA, and these agents did not prove effective in axSpA, the evidence is currently too limited and conflicting such that these medications cannot be recommended for axial PsA at this time.

Enthesitis.

- Classes of advanced therapies found to be effective and thus strongly recommended as treatment options for active enthesitis in patients with PsA include TNF inhibitors, IL-17 inhibitors, IL-12/23 inhibitors, IL-23 inhibitors, JAK inhibitors and PDE4 inhibitors. Despite novel information about the comparative efficacy of different classes of medications emerging from head- to- head studies, including comparisons of IL-17 inhibitors with TNF inhibitors^{11,12}, methotrexate with TNF inhibitors^{8,9}, and IL-12/23 inhibitors with TNF inhibitors¹⁴, none of the evaluated classes of medications was found to have clear and consistent superiority over the other. Therefore, none of the medication classes detailed above was prioritized for the treatment of enthesitis in the recommendations. Methotrexate received a conditional recommendation for the treatment of active enthesitis. This is a change from previous guidelines, in which methotrexate was not recommended owing to a lack of evidence^{1,2}.
- The change was made on the basis of expert opinion and data emerging from the SEAM-PsA trial, which suggested efficacy of methotrexate for enthesitis that was similar to that observed for etanercept⁸. It should be noted that the SEAM- PsA trial did not include a placebo arm, so the evidence is limited and therefore the recommendation is conditional.
- The use of NSAIDs, local glucocorticoid injections and physiotherapy was conditionally recommended, despite the lack of high- quality studies that investigated their efficacy for enthesitis in PsA or SpA. These modes of treatment, which are commonly used as first- line therapies for enthesitis, provide a relatively safe and affordable option, especially for localized enthesitis

Dactylitis

- Meaningful advances have been made in the treatment of dactylitis since the last GRAPPA recommendations².

- In the SEAM- PsA RCT8 , no statistically significant difference was found between methotrexate monotherapy, etanercept monotherapy and methotrexate–etanercept combination therapy, neither in the change from baseline in the Leeds Dactylitis Index (LDI) nor in the proportion of patients achieving complete resolution of dactylitis. However, no definite conclusion regarding effect size could be drawn owing to the lack of a placebo control group.
- The therapeutic armamentarium for dactyli, ixekizumab²⁴ and brodalumab²⁵ tis has increased considerably. The IL-17 inhibitors secukinumab^{21–23} demonstrated superior efficacy compared with placebo for improving dactylitis signs and symptoms in RCTs; another IL-17 inhibitor, bimekizumab, is being studied. In RCTs the IL-23 inhibitors guselkumab and risankizumab were found to be effective for dactylitis as assessed by the proportion of patients with total resolution of dactylitis at week 24 (refs^{26,27}); another IL-23 inhibitor, tildrakizumab, decreased mean LDI at week 52 compared with baseline in a phase II trial²⁸ . The T cell modulator abatacept (CTLA4- Ig) numerically improved the proportion of patients achieving resolution of dactylitis at week 24 compared with placebo²⁹.
- Head- to- head trials comparing TNF inhibitors and IL-17 inhibitors^{11,12} assessed the proportion of patients achieving resolution of dactylitis at week 24 and did not find a statistically significant difference between the two classes of biologic agents.
- Dactylitis- related outcomes were assessed as secondary outcomes in trials of JAK inhibitors, and these drugs were considered statistically superior to placebo in most of these studies^{13,30,31}.
- In a head- to- head trial comparing JAK inhibition with TNF inhibition, the improvements in dactylitis disease activity of upadacitinib and adalimumab at week 24 were similar¹³.
- Considering the evidence, the group made a conditional recommendation for the use of methotrexate and against the use of other csDMARDs in the treatment of dactylitis. The use of NSAIDs and local glucocorticoid injections was also conditionally recommended for the treatment of dactylitis. A strong recommendation was established for the use of TNF inhibitors, IL-12/23 inhibitors, IL-23 inhibitors, IL-17 inhibitors, JAK inhibitors and PDE4 inhibitors, and a conditional recommendation was established for the use of CTLA4- Ig in the treatment of dactylitis in PsA.

Skin disease

- The evidence reviewed for the update of the recommendations for the treatment of skin psoriasis was limited to that presented in RCTs for PsA and interpreted in the context of the large body of psoriasis literature and previous GRAPPA recommendations. Topical agents are strongly recommended as first- line treatment for patients with limited body surface area involvement.
- For patients with more widespread psoriasis or psoriasis unresponsive to topicals, phototherapy, oral therapies (methotrexate, ciclosporin, PDE4 inhibitors and JAK inhibitors) and bDMARDs (TNF inhibitors, IL-17 inhibitors, IL-12/23 inhibitors and IL-23 inhibitors) are strongly recommended. Phototherapy is efficacious for psoriasis affecting the trunk and extremities. Acitretin, an oral retinoid, is conditionally recommended for psoriasis in patients with PsA owing to its limited efficacy as monotherapy for plaque psoriasis and scarce evidence from the PsA population; however, this agent can be efficacious for pustular psoriasis.
- Strong recommendations were made for TNF inhibitors, IL-17 inhibitors, IL-12/23 inhibitors and IL-23 inhibitors; newer mode of action drugs (inhibitors of IL-17, IL-12/23 and IL-23) show higher efficacy for skin involvement than TNF inhibitors in studies of psoriasis and/or PsA. The selection of one drug over another should be influenced by

the results of head- to- head studies in psoriasis populations, the presence of comorbidities, and disease activity in other PsA domains.

- It should be noted that some csDMARDs (leflunomide and sulfasalazine) have limited evidence for efficacy in skin disease and were graded in the context of other available therapies as having limited evidence for cutaneous psoriasis. CTLA4- Ig (abatacept) also has limited evidence for efficacy in skin disease.

Nail disease

- As with psoriatic skin disease, the evidence reviewed for the update of the treatment of nail psoriasis was limited to that presented in RCTs for PsA and interpreted in the context of the large body of psoriasis literature and previous GRAPPA recommendations.
- As in the previous recommendations², strong recommendations were made for bDMARDs given the rigorous evidence from RCTs. bDMARDs, including TNF inhibitors, IL-17 inhibitors, IL-12/23 inhibitors and IL-23 inhibitors, are strongly recommended for the treatment of psoriatic nail disease; the selection of one of these agents over another should be informed by head- to- head studies in psoriasis, comorbidities and activity in other PsA domains.
- Conditional recommendations were made for a number of topical and/or local therapies as well as systemic medications. Topical therapies that can be considered include calcipotriol and glucocorticoid preparations, topical tacrolimus, topical ciclosporin, intralesional glucocorticoids and pulsed dye laser.
- Systemic medications that should also be considered are ciclosporin, methotrexate, acitretin, JAK inhibitors and PDE4 inhibitors. In many cases, evidence specifically for nail psoriasis remains insufficient. Agents with limited evidence preventing recommendations include topical glucocorticoids, topical tazarotene, dimethyl fumarates/fumaric acid esters, phototherapy and alitretinoin

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 05 of 12, May 2023)
am 15.05.2023

#	Suchfrage
1	[mh "Arthritis, Psoriatic"]
2	(psoria* NEAR/3 (arthriti* OR arthropath*)):ti,ab,kw
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from May 2018 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 15.05.2023

verwendete Suchfilter:

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

#	Suchfrage
1	Arthritis, Psoriatic[mh]
2	psoria*[tiab] AND (arthriti*[tiab] OR arthropath*[tiab])
3	#1 OR #2
4	(#3) 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])) 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])
5	(#4) AND ("2018/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

#	Suchfrage
6	(#5) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 15.05.2023

verwendete Suchfilter:

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

#	Suchfrage
1	Arthritis, Psoriatic[mh]
2	psoria*[tiab] AND (arthriti*[tiab] OR arthropath*[tiab])
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	(#4) AND ("2018/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 17.05.2023

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

Referenzen

1. **Campanaro F, Batticciotto A, Zaffaroni A, Cappelli A, Donadini MP, Squizzato A.** JAK inhibitors and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2021;20(10):102902.
2. **Coates LC, Corp N, van der Windt DA, O'Sullivan D, Soriano ER, Kavanaugh A.** GRAPPA treatment recommendations: 2021 update. *J Rheumatol* 2022;49(6 Suppl 1):52-54.
3. **Coates LC, Corp N, van der Windt DA, Soriano ER, Kavanaugh A.** GRAPPA treatment recommendations: an update from the 2020 GRAPPA annual meeting. *J Rheumatol Suppl* 2021;97:65-66.
4. **Coates LC, Soriano ER, Corp N, Bertheussen H, Callis Duffin K, Campanholo CB, et al.** Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nat Rev Rheumatol* 2022;18(8):465-479.
5. **Dressler C, Avila Valle G, Jacubzyk R, Nast A.** EuroGuiDerm guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - methods and evidence report [online]. Zürich (SUI): European Dermatology Forum; 2021. [Zugriff: 16.05.2023]. URL: <https://www.guidelines.edf.one//uploads/attachments/cl2effhcu01qmjujnfbc971nm-a-methods-report-oct-2021.pdf>.
6. **Gao Q, Zhao YX, Wang XJ, Shi J, Wang HM.** Efficacy and safety of IL-17 inhibitors for patients with psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;25(7):2958-2970.
7. **Garcia-Leal M, Reyes-Soto MA, Hernandez-Galarza I, Alvarez-Villalobos NA, Galarza-Delgado DA, Flores-Alvarado DE.** Does current evidence on disease-modifying antirheumatic drugs for psoriatic arthritis reinforce an effect on radiographic progression? Results from a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2021;40(9):3499-3510.
8. **Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al.** EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79(6):700-712.
9. **Harkins P, Burke E, Swales C, Silman A, Conway R.** Are janus kinase inhibitors safe and effective in treating the key clinical domains of psoriatic arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis* 2023;26(1):31-42.
10. **Huang X, Shentu H, He Y, Lai H, Xu C, Chen M, et al.** Efficacy and safety of IL-23 inhibitors in the treatment of psoriatic arthritis: a meta-analysis based on randomized controlled trials. *Immunol Res* 2023 [Online ahead of print].
11. **Kang Q, Chen JS, Yang H.** Efficacy and safety profile of phosphodiesterase 4 inhibitor in the treatment of psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Immunol* 2022;13:1021537.
12. **Kerschbaumer A, Smolen JS, Dougados M, de Wit M, Primdahl J, McInnes I, et al.** Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature research for the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79(6):778-786.
13. **Mease PJ, McInnes IB, Tam LS, Eaton K, Peterson S, Schubert A, et al.** Comparative effectiveness of guselkumab in psoriatic arthritis: results from systematic literature review and network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60(5):2109-2121.

14. **Mease PJ, McInnes IB, Tam LS, Rajalingam R, Peterson S, Hassan F, et al.** Comparative effectiveness of guselkumab in psoriatic arthritis: updates to a systematic literature review and network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2023;62(4):1417-1425.
15. **Nast A, Altenburg A, Augustin M, Boehncke WH, Härle P, Klaus J, et al.** German S3-guideline on the treatment of psoriasis vulgaris, adapted from EuroGuiDerm - part 1: treatment goals and treatment recommendations. *J Dtsch Dermatol Ges* 2021;19(6):934-150.
16. **Nast A, Altenburg A, Augustin M, Boehncke WH, Härle P, Klaus J, et al.** German S3-guideline on the treatment of psoriasis vulgaris, adapted from EuroGuiDerm - part 2: treatment monitoring and specific clinical or comorbid situations. *J Dtsch Dermatol Ges* 2021;19(7):1092-1115.
17. **Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csörgö Z, Bogdanov I, et al.** EuroGuiDerm guideline for the systemic treatment of psoriasis vulgaris [online]. Zürich (SUI): European Dermatology Forum; 2022. [Zugriff: 16.05.2023]. URL: <https://www.guidelines.edf.one/uploads/attachments/cl27nt7yb001q90jnmykcah83-euroguiderm-pso-gl-feb-2022.pdf>.
18. **Qiu M, Xu Z, Gao W, Xiong M, Wen X, Zhu W, et al.** Fourteen small molecule and biological agents for psoriatic arthritis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(31):e21447.
19. **Ruysen-Witrand A, Perry R, Watkins C, Braileanu G, Kumar G, Kiri S, et al.** Efficacy and safety of biologics in psoriatic arthritis: a systematic literature review and network meta-analysis. *RMD Open* 2020;6(1):e001117.
20. **Sarabia S, Ranjith B, Koppikar S, Wijeratne DT.** Efficacy and safety of JAK inhibitors in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Rheumatol* 2022;6(1):71.
21. **Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Doney L, Dressler C, Hua C, et al.** Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2022(5):Cd011535. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011535.pub5>.
22. **Smith CH, Yiu ZZN, Bale T, Burden AD, Coates LC, Edwards W, et al.** British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. *Br J Dermatol* 2020;183(4):628-637.
23. **Song GG, Lee YH.** Comparative efficacy and safety of secukinumab, ixekizumab, and tofacitinib in patients with active psoriatic arthritis showing insufficient response to tumor necrosis factor inhibitors. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2021;59(7):511-518.
24. **Song GG, Lee YH.** Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and apremilast in patients with active psoriatic arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Drug Investig* 2019;39(5):421-428.
25. **Song GG, Lee YH.** Relative efficacy and safety of secukinumab and guselkumab for the treatment of active psoriatic arthritis: a network meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2021;59(6):433-441.
26. **Wu D, Li C, Zhang S, Wong P, Cao Y, Griffith JF, et al.** Effect of biologics on radiographic progression of peripheral joint in patients with psoriatic arthritis: meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(11):3172-3180.

27. **Xie Y, Liu Y.** Does previous use of tumour necrosis inhibitors change the therapeutic effect of interleukin (IL)-17 or IL-12/23 inhibitors on psoriasis and psoriatic arthritis? Results of a systematic review. *Clin Exp Dermatol* 2022;47(9):1627-1635.
 28. **Xie Y, Liu Y, Liu Y.** Are biologics combined with methotrexate better than biologics monotherapy in psoriasis and psoriatic arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Dermatol Ther* 2021;34(3):e14926.
 29. **Yang F, Lu C, Wang Y, Liu H, Leng X, Zeng X.** Efficacy and safety of janus kinase inhibitors in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2023;42(6):1593-1605.
-

- [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>

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

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo