



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):

Tofacitinib

Vom 16. Juni 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	17
4.	Verfahrensablauf.....	18
5.	Beschluss	20
6.	Anhang	27
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	27
B.	Bewertungsverfahren	32
1.	Bewertungsgrundlagen	32
2.	Bewertungsentscheidung.....	32
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	32
2.2	Nutzenbewertung	32
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	33
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	34
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	38
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	39
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	39
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	40

5.1	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH	40
5.2	Stellungnahme der AkdÄ.....	55
5.3	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e.V.....	64
5.4	Stellungnahme Professor Baraliakos.....	71
5.5	Stellungnahme der UCB Pharma GmbH.....	76
5.6	Stellungnahme des vfa	82
D.	Anlagen.....	86
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	86
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	94

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 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 Tofacitinib (Xeliaz) wurde am 1. Mai 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 15. November 2021 hat Tofacitinib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 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, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 10. Dezember 2021, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8

Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Tofacitinib mit dem neuen Anwendungsgebiet ankylosierende Spondylitis eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Tofacitinib 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 Tofacitinib (Xeljanz) gemäß Fachinformation

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.06.2022):

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen.

Relevante Patientenpopulation

Nach einer Überprüfung des Sicherheitsprofils von Tofacitinib im Rahmen des PRAC-Verfahrens der EMA sollte Tofacitinib - angesichts des erhöhten Risikos für schwere Infektionen, Myokardinfarkt und Malignome im Zusammenhang mit Tofacitinib bei Patientinnen und Patienten über 65 Jahre sowie aufgrund schwerwiegender unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse (MACE) - u.a. bei Erwachsenen über 65 Jahren, bei ehemaligen Raucherinnen und Rauchern, bei Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren sowie mit anderen Risikofaktoren für Malignome nur zur Anwendung kommen,

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

wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen. In diesem Zusammenhang wird auch auf die Fachinformation von Tofacitinib² unter 4.4 verwiesen. Insgesamt ergibt sich somit für die Bewertung eine gegenüber dem Anwendungsgebiet der Zulassung abweichende, bewertungsrelevante Patientenpopulation, die sich insbesondere hinsichtlich ihres Alters, ihres Raucherstatus, dem Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren sowie von Risikofaktoren für Malignome von der formal zugelassenen Population Erwachsener mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, unterscheidet.

Konkret sieht die Fachinformation von Tofacitinib² für Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis nachfolgende relevante Einschränkungen unter 4.4 vor:

Anwendung bei Patienten über 65 Jahre

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.

Venöse thromboembolische Ereignisse (VTE)

[...] Bei Patienten mit bekannten VTE-Risikofaktoren sollte Tofacitinib unabhängig von Anwendungsgebiet und Dosierung mit Vorsicht angewendet werden. [...] VTE-Risikofaktoren umfassen: frühere VTE, Patienten, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterziehen, Immobilisation, Myokardinfarkt (in den vorhergehenden 3 Monaten), Herzinsuffizienz, Anwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva oder einer Hormonersatztherapie, Vorliegen einer erblichen Gerinnungsstörung, Krebserkrankung. Zusätzliche VTE-Risikofaktoren wie z. B. höheres Lebensalter, Übergewicht (BMI \geq 30), Diabetes, Hypertonie und Rauchen, sollten ebenfalls berücksichtigt werden. Während der Behandlung mit Tofacitinib sollten Patienten in regelmäßigen Abständen auf Veränderungen des VTE-Risikos untersucht werden. Bei RA-Patienten mit bekannten VTE-Risikofaktoren sollte eine Untersuchung der D-Dimer-Werte nach etwa 12 Monaten Behandlung in Betracht gezogen werden. Wenn das Ergebnis des D-Dimer-Tests \geq 2 \times ULN beträgt, ist zu bestätigen, dass der klinische Nutzen die Risiken überwiegt, bevor eine Entscheidung über die Fortsetzung der Behandlung mit Tofacitinib getroffen wird. Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer VTE sind unverzüglich zu untersuchen. Bei Patienten mit VTE-Verdacht ist Tofacitinib unabhängig von Anwendungsgebiet oder Dosierung abzusetzen.

Schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (einschließlich Myokardinfarkt)

[...] Bei Patienten über 65 Jahre, bei Patienten, die Raucher oder ehemalige Raucher sind, und bei Patienten mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren sollte Tofacitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen verfügbar sind.

² FI Xeljanz: Tofacitinib 5 mg/10 mg Filmtabletten sowie 11 mg Retardtabletten, jeweils Stand 03/2022.

Malignität und lymphoproliferative Erkrankung

[...] Bei Patienten über 65 Jahre, Patienten, die Raucher oder ehemalige Raucher sind, und bei Patienten mit anderen Risikofaktoren für Malignome (z. B. aktuelles oder zurückliegendes Malignom, ausgenommen ein erfolgreich behandeltes, nicht-melanozytäres Hautkrebs) sollte Tofacitinib nur angewendet werden, wenn keine geeigneten Behandlungsalternativen verfügbar sind.

Vor diesem Hintergrund wird es für die Bewertung von Tofacitinib in der aktiven AS als angemessen erachtet, die Patientenpopulation des Beschlusses ebenfalls diesbezüglich zu spezifizieren und die Bewertung innerhalb der Erwachsenen mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, darüber hinaus auf Patienten einzuschränken, die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

a1) Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tofacitinib:

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

a2) Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tofacitinib:

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

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

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

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

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

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

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

- zu 1. Neben Nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR/NSAID) u.a. zur symptomatischen Therapie von Schmerz und Entzündung sind im Anwendungsgebiet Glukokortikoide und Biologika zugelassen. Biologika sind im Anwendungsgebiet nach einem Versagen auf konventionelle Therapien (bzw. bei Kontraindikation von NSAR) von der Zulassung umfasst. Im vorliegenden Indikationsgebiet sind dies die TNF- α -Inhibitoren Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, die IL-17-Inhibitoren Secukinumab und Ixekizumab sowie die JAK-Inhibitoren Upadacitinib und Tofacitinib.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung zu Lasten der GKV kommt in dem Anwendungsgebiet nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.
- zu 3. Es liegen drei Beschlüsse des G-BA in dem Indikationsgebiet der röntgenologischen, axialen Spondyloarthritis (ankylosierende Spondylitis) vor: für Secukinumab vom 2. Juni 2016, für Ixekizumab vom 21. Januar 2021 sowie für Upadacitinib vom 15. Juli 2021.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Bei der aktiven ankylosierenden Spondylitis (AS) handelt es sich um die röntgenologische Form der aktiven axialen Spondyloarthritis (röntgenologische axSpA); beide Bezeichnungen werden synonym gebraucht und im Nachfolgenden die Bezeichnung axSpA verwendet. Sowohl die deutsche S3-Leitlinie³ von 2019, als auch die aktuelle europäische ASAS-EULAR-Leitlinie⁴ von

³ Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh). Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 060-003. Version 2019. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019. [Zugriff: 07.04.2020].

⁴ ASAS-EULAR Empfehlungen: Van der Heide D et al., Ann Rheum Dis 2017;0:1-14.

2016/2017 sieht den evidenzbasierten Einsatz von NSAR in der konventionellen (Erstlinien-)Therapie der axSpA für alle Unterformen vor (symptomatisch oder Dauereinsatz). Nach Versagen einer Therapie mit NSAR bzw. der konventionellen Therapie wird auf Basis der vorhandenen Evidenz der Einsatz von Biologika (bDMARDs) empfohlen. Konventionelle, klassische DMARDs (u.a. MTX, Sulfasalazin, Leflunomid) sind im Anwendungsgebiet axSpA weder zugelassen, noch wird ihr Einsatz durch die vorhandene Evidenz gestützt. Die Leitlinien unterscheiden bei den Biologika zwischen den älteren TNF- α -Inhibitoren und den neueren Biologika. Innerhalb der Wirkstoffklasse der TNF- α -Inhibitoren hingegen erfolgt keine Unterscheidung bei der Therapieempfehlung; innerhalb der in Deutschland zugelassenen TNF- α -Inhibitoren erfolgt demnach keine Priorisierung. Des Weiteren liegen auch keine Head-to-Head-Vergleiche der Wirkstoffe untereinander vor, die ggf. eine Priorisierung zulassen würden; zum überwiegenden Teil fußt die Evidenz auf RCTs mit Placebo-Vergleichen.

In der Gesamtschau konzentrieren sich die Therapieempfehlungen bei der axialen Spondyloarthritis nach Versagen einer konventionellen Therapie auf den Einsatz von Biologika. Für das Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten nach Versagen einer konventionellen Therapie bzw. von NSAR nach ärztlicher Einschätzung eine Weiterführung der alleinigen konventionellen Therapie mit NSAR oder Glukokortikoiden nicht (mehr) angezeigt ist. Bei den Therapieempfehlungen wird selten explizit unterschieden zwischen der röntgenologischen und nicht-röntgenologischen Form der axSpA. Auch eine Unterscheidung nach Schweregrad der axSpA wird in der zugrunde liegenden Evidenz nicht deutlich: Weder die deutsche S3-Leitlinie³, noch die EULAR-LL⁴ oder die EMA-Guideline⁵ unterscheiden bei ihren Empfehlungen zur axSpA nach Schweregrad. Viel mehr wird eine Therapieentscheidung im Versorgungsalltag in Abhängigkeit von der Krankheitsmanifestation (z.B. axial, peripher), dem Versagen auf Vortherapien sowie in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität getroffen.

Sowohl für den IL-17-Inhibitor Ixekizumab, wie auch für den JAK-Inhibitor Upadacitinib wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung jeweils kein Zusatznutzen abgeleitet. Auch liegen zum jetzigen Zeitpunkt keine Leitlinienempfehlungen für den Einsatz von Ixekizumab oder Upadacitinib vor, sodass diese Wirkstoffe derzeit in dieser Indikation noch nicht als in der Versorgung etabliert angesehen werden. Darüber hinaus ist auch vor dem Hintergrund des laufenden PRAC-Verfahrens der EMA der Stellenwert der JAK-Inhibitoren derzeit nicht abschließend beurteilbar.

Vom Anwendungsgebiet „Erwachsene mit aktiver röntgenologischer ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben“ sind sowohl Patientinnen und Patienten umfasst, die nur unzureichend auf eine Behandlung mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben (sog. „Zweitlinientherapie“), als auch Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit

⁵ EMA Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Axial Spondyloarthritis – Adopted guideline (CPMP/EWP/4891/03 Rev.1) 12 October 2017; EMA Draft Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Axial Spondyloarthritis - Draft (CPMP/EWP/4891/03 Rev.1) 2016.

biologischen Antirheumatika ansprechen (sog. „Drittlinientherapie“). Da sich diese beiden Patientenpopulationen im bisherigen klinischen Verlauf sowie in Bezug auf die Therapieempfehlungen unterscheiden, wird eine Unterteilung der Patientenpopulation a in zwei Subpopulationen a1 und a2 vorgenommen, wie sie auch in den aktuellen Leitlinien entsprechend getroffen wird.

Zu a1)

Für die Therapie der r-axSpA nach Versagen von NSAR kommen grundsätzlich alle zugelassenen TNF- α -Inhibitoren sowie der seit 2015 zugelassene IL-17-Inhibitor Secukinumab in Frage. Die Empfehlungen aus den neuesten, in der Indikation vorliegenden Leitlinien sehen übereinstimmend – insbesondere für Patientinnen und Patienten mit bestimmten Komorbiditäten – den Einsatz des IL-17-Inhibitors Secukinumab als gleichrangige Alternative gegenüber den bewährten TNF α -Inhibitoren. Somit werden für die „Zweitlinientherapie“ der r-axSpA die zugelassenen TNF- α -Inhibitoren ((Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol)) oder Secukinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt; bei den genannten Wirkstoffen handelt es sich um gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen.

Zu a2)

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

Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus der Arzneimittel in Verbindung mit dem klinischen Verlauf sowie vor dem Hintergrund des vorliegenden Evidenzkörpers werden für die Behandlung erwachsenen Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (Patientengruppe a1), TNF- α -Inhibitoren (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder ein IL-17-Inhibitor (Secukinumab) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Patientengruppe a2), wird ein Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt: der Wechsel auf einen TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL-17-Inhibitor (Secukinumab); die genannten Wirkstoffe werden als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen angesehen.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tofacitinib wie folgt bewertet:

a1) Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a2) Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung für a1 und a2:

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

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

„Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.“.

Für die Nutzenbewertung wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

Patientengruppe a1

Für Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, wurde vom G-BA ein TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL-17-Inhibitor (Secukinumab) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der

pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine geeigneten direkt-vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus wurden auch keine indirekten Vergleiche vorgelegt, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen. Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib keine geeigneten Daten vor. In der Gesamtschau ist für diese Patientengruppe der Zusatznutzen für Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe a2

Für Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, wurde vom G-BA der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum – auf einen TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder einen IL-17-Inhibitor (Secukinumab) – als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine geeigneten direkt-vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus wurden auch keine indirekten Vergleiche vorgelegt, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen. Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib keine geeigneten Daten vor. In der Gesamtschau ist für diese Patientengruppe der Zusatznutzen für Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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).

1. Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zugrunde gelegt. Die Zahlen basieren auf Prävalenz- und Inzidenzdaten von diagnostizierten Patientinnen und Patienten.
2. In der Gesamtschau ist die Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten tendenziell unterschätzt sowie mit Unsicherheiten behaftet. Es resultiert die gleiche Patientenzahl, auf die auch in der frühen Nutzenbewertung von Upadacitinib und Ixekizumab⁶

⁶ Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für Ixekizumab vom 21. Januar 2021 sowie für Upadacitinib vom 15. Juli 2021.

jeweils abgestellt wurde. Aufgrund der Nichtberücksichtigung der aktualisierten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung von Tofacitinib aus der Fachinformation für die Berechnung der Patientenzahlen wird in der Gesamtschau von unsicheren Daten ausgegangen, die jedoch als Annäherung herangezogen werden.

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 Xelianz (Wirkstoff: Tofacitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. April 2022):

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

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält u.a. Anweisungen zum Umgang mit den durch Tofacitinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schweren und opportunistischen Infektionen einschließlich Tuberkulose sowie zu Herpes Zoster. Ferner wird auf die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütungsmethode hingewiesen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tofacitinib sollte durch in der Therapie mit ankylosierender Spondylitis erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Für die Anwendung von Tofacitinib wurden in der Fachinformation unter 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen neu aufgenommen bzw. diese in Abstimmung mit der EMA aktualisiert. Diese sind bei der Anwendung von Tofacitinib zu berücksichtigen.

Vor dem Hintergrund des laufenden PRAC-Verfahrens der EMA ist derzeit das Sicherheitsprofil der JAK-Inhibitoren nicht abschließend beurteilbar.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2022).

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.

Infliximab kann als Erhaltungstherapie auch subkutan angewendet werden. Die Darstellung in der Kostenberechnung beschränkt sich auf die festbetragsregelte intravenöse Infusionstherapie.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient bzw. Patientin/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient bzw. Patientin/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Tofacitinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a1) + a2)				
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
Etanercept	kontinuierlich , 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Golimumab	kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12
Infliximab	kontinuierlich, 1 x alle 56 – 42 Tage	6,5 – 8,7	1	6,5 – 8,7
Secukinumab	Kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12

Verbrauch:

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).⁷

Initiale Induktionsschemata bleiben generell für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem

⁷ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient bzw. Patientin/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient bzw. Patientin / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tofacitinib	5 mg	10 mg	2 x 5 mg	365	730 x 5 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a1) + a2)					
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
Etanercept	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	52,1	52,1 x 50 mg
Golimumab	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	12	12 x 50 mg
Infliximab	5mg/kg = 385 mg	385 mg	4 x 100 mg	6,5 – 8,7	26 x 400 mg – 34,8 x 400 mg
Secukinumab	150 mg – 300 mg	150 mg – 300 mg	1 x 150 mg – 2 x 150 mg	12	12 x 150 mg – 24 x 150 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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgrößen	Kosten (Apothekennabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Tofacitinib 5 mg	182 FTA	3 134,85 €	1,77 €	0,00 €	3 133,08 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab 40 mg ⁸	6 ILO	2 859,17 €	1,77 €	228,57 €	2 628,83 €
Certolizumab pegol 200 mg ⁸	6 ILO	2 859,17 €	1,77 €	0,00 €	2 857,40 €
Etanercept 50 mg ⁸	12 ILO	2 859,17 €	1,77 €	228,57 €	2 628,83 €
Golimumab 50 mg ⁸	3 IFE	2 605,92 €	1,77 €	0,00 €	2 604,15 €
Infliximab 100 mg ⁸	5 PIK	3 490,53 €	1,77 €	280,08 €	3 208,68 €
Secukinumab 150 mg	6 PEN	4 653,99 €	1,77 €	0,00 €	4 652,22 €
Abkürzungen: IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze; ILO = Injektionslösung; PEN = Injektionslösung in einem Fertigpen, PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates, RET = Retard-Tabletten					

Stand Lauer-Tabax: 15. Mai 2022

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.

Diagnostik auf Tuberkulose

Für einige der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Patientenpopulationen a1 und a2 (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab) fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Secukinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie hingegen nicht erforderlich. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium

⁸ Festbetrag

tuberculosis-complex (außer BCG)) sowie um eine Thoraxröntgenaufnahme. Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Tofacitinib ebenfalls erforderlich.

Diagnostik der chronischen Hepatitis B

Patienten sind auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Secukinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie hingegen nicht erforderlich, fallen jedoch bei der Anwendung von Tofacitinib als zu bewertendes Arzneimittel regelhaft an.

Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich⁹. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Insgesamt fallen für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sowie hinsichtlich der Untersuchungen auf Tuberkuloseinfektionen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Tofacitinib Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a1 und a2				
Tofacitinib Adalimumab Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab Infliximab	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 €
Tofacitinib Adalimumab Certolizumab Pegol Etanercept	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,45 €	16,45 €

⁹ „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-011l_S3_Hepatitis_B_Virusinfektionen_Prophylaxe_Diagnostik_Therapie_2011-abgelaufen.pdf

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Golimumab Infliximab				
Tofacitinib 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 32823) ¹¹	1	89,50 €	89,50 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

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.

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

¹¹ Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloge möglich.

4. **Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Februar 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 10. Dezember 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tofacitinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 13. Dezember 2021 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 Tofacitinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. März 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. April 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 25. April 2022 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Juni 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	20. April 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. April 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	3. Mai 2022 17. Mai 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. Mai 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Juni 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Juni 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Tofacitinib (Neues Anwendungsgebiet: ankylosierende Spondylitis)

Vom 16. Juni 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. Mai 2022 (BAnz AT 30.06.2022 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Tofacitinib gemäß dem Beschluss vom 3. März 2022 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Tofacitinib

Beschluss vom: 16. Juni 2022

In Kraft getreten am: 16. Juni 2022

BAnz AT 12.07.2022 B1

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. November 2021):

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Juni 2022):

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a1) Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

ein TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab)

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

Zusatznutzen ist nicht belegt

a2) Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL17-Inhibitor (Secukinumab)

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

Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

a1) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

a2) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

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.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-165), sofern nicht anders indiziert.

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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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

a1) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen

ca. 10 700 Patientinnen und Patienten

a2) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen

ca. 6 100 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 Xelanz (Wirkstoff: Tofacitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. April 2022):

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

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält u.a. Anweisungen zum Umgang mit den durch Tofacitinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schweren und opportunistischen Infektionen einschließlich Tuberkulose sowie zu Herpes Zoster. Ferner wird auf die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütungsmethode hingewiesen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tofacitinib sollte durch in der Therapie mit ankylosierender Spondylitis erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Für die Anwendung von Tofacitinib wurden in der Fachinformation unter 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen neu aufgenommen bzw. diese in Abstimmung mit der EMA aktualisiert. Diese sind bei der Anwendung von Tofacitinib zu berücksichtigen.

Vor dem Hintergrund des laufenden PRAC-Verfahrens der EMA ist derzeit das Sicherheitsprofil der JAK-Inhibitoren nicht abschließend beurteilbar.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

a1) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib	12 566,75 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	12 747,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11 435,41 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	11 616,26 €
Certolizumab Pegol	12 429,69 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	12 610,54 €
Etanercept	11 413,50 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	11 594,35 €
Golimumab	10 416,60 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	10 597,45 €
Infliximab	16 685,14 € – 22 332,41 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	16 865,99 € – 22 513,26 €
Secukinumab	9 304,44 € – 18 608,88 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. Mai 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen	71 €	1	6,5 – 8,7	461,50 € – 617,70 €

	Lösung mit monoklonalen Antikörpern				
--	-------------------------------------	--	--	--	--

a2) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib	12 566,75 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	12 747,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11 435,41 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	11 616,26 €
Certolizumab Pegol	12 429,69 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	12 610,54 €
Etanercept	11 413,50 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	11 594,35 €
Golimumab	10 416,60 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	10 597,45 €
Infliximab	16 685,14 € – 22 332,41 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	16 865,99 € – 22 513,26 €
Secukinumab	9 304,44 € – 18 608,88 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit	71 €	1	6,5 – 8,7	461,50 € – 617,70 €

	monoklonalen Antikörpern				
--	-----------------------------	--	--	--	--

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Juni 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Juni 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Tofacitinib
(neues Anwendungsgebiet: ankylosierende Spondylitis)**

Vom 16. Juni 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Juni 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. Mai 2022 (BAnz AT 30.06.2022 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Tofacitinib gemäß dem Beschluss vom 3. März 2022 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Tofacitinib

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. November 2021):

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Juni 2022):

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a1) Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

ein TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab)

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

Zusatznutzen ist nicht belegt



- a2) Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL17-Inhibitor (Secukinumab)

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

Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a1) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen
Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

- a2) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

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

- a1) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen
ca. 10 700 Patientinnen und Patienten

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-165), sofern nicht anders indiziert.



- a2) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen
ca. 6 100 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 Xeljanz (Wirkstoff: Tofacitinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 14. April 2022):

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

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält u. a. Anweisungen zum Umgang mit den durch Tofacitinib bedingten möglichen Nebenwirkungen, insbesondere zu schweren und opportunistischen Infektionen einschließlich Tuberkulose sowie zu Herpes Zoster. Ferner wird auf die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütungsmethode hingewiesen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tofacitinib sollte durch in der Therapie mit ankylosierender Spondylitis erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

Für die Anwendung von Tofacitinib wurden in der Fachinformation in Nummer 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen neu aufgenommen bzw. diese in Abstimmung mit der EMA aktualisiert. Diese sind bei der Anwendung von Tofacitinib zu berücksichtigen.

Vor dem Hintergrund des laufenden PRAC-Verfahrens der EMA ist derzeit das Sicherheitsprofil der JAK-Inhibitoren nicht abschließend beurteilbar.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a1) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib	12 566,75 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	12 747,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11 435,41 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	11 616,26 €
Certolizumab Pegol	12 429,69 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	12 610,54 €
Etanercept	11 413,50 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	11 594,35 €
Golimumab	10 416,60 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	10 597,45 €
Infliximab	16 685,14 € – 22 332,41 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	16 865,99 € – 22 513,26 €
Secukinumab	9 304,44 € – 18 608,88 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2022)



Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6,5 – 8,7	461,50 € – 617,70 €

- a2) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine vorübergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Tofacitinib	12 566,75 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	12 747,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11 435,41 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	11 616,26 €
Certolizumab Pegol	12 429,69 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	12 610,54 €
Etanercept	11 413,50 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	11 594,35 €
Golimumab	10 416,60 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	10 597,45 €
Infliximab	16 685,14 € – 22 332,41 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,85 €
Gesamt	16 865,99 € – 22 513,26 €
Secukinumab	9 304,44 € – 18 608,88 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Mai 2022)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1	6,5 – 8,7	461,50 € – 617,70 €

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Juni 2022 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Juni 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. Dezember 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Tofacitinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tofacitinib (Neues Anwendungsgebiet: ankylosierende Spondylitis) - Gemein



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tofacitinib (Neues Anwendungsgebiet: ankylosierende Spondylitis)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Tofacitinib
- **Handelsname:** Xeljanz
- **Therapeutisches Gebiet:** Ankylosierende Spondylitis (Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.12.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.03.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.04.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-12-15-D-764)

Modul 1

(pdf 343,60 kB)

Modul 2

(pdf 452,86 kB)

Modul 3

(pdf 1,47 MB)

Modul 4

(pdf 1,17 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/771/>

15.03.2022 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tofacitinib (Neues Anwendungsgebiet: ankylosierende Spondylitis) - Gemeir Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 3,05 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Tofacitinib (Xeljanz®)

Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a1) Erwachsene Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tofacitinib:

- ein TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab)

a2) Erwachsene Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tofacitinib:

- der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL17-Inhibitor (Secukinumab)

Stand der Information: Mai 2021

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.03.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 510,87 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.04.2022
 - Mündliche Anhörung: 25.04.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 14.04.2022 **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:

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

Word

(doc 57,50 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.04.2022** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Tofacitinib - 2021-12-15-D-764*). 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 wird am 25.04.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 14.04.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juni 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.05.2017 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]

Verfahren vom 01.05.2018 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]

Verfahren vom 01.09.2018 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.09.2018 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.09.2021 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 15.09.2021 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | als **RSS-Feed**

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 25. April 2022 um 14:10 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

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
Pfizer Pharma GmbH	01.04.2022
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	05.04.2022
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.	04.04.2022
Prof. Dr. med. Xenofon Baraliakos, Rheumazentrum Ruhr- gebiet Herne	03.04.2022
UCB Pharma GmbH	04.04.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.04.2022

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Pfizer Pharma GmbH						
Frau Dr. Dally	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Klaus	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Leverkus	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Grundmann-Zessin	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft						
Hr, Prof. Dr. Rascher	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.						
Frau PD. Dr. Kiltz	nein	ja	ja	ja	nein	nein
UCB Pharma GmbH						
Frau Marchowez	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Möckel	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	01. April 2022
Stellungnahme zu	Tofacitinib (XELJANZ®)
Stellungnahme von	PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Folgenden nimmt Pfizer Stellung zu der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Vorgangsnummer A21-165 zum Wirkstoff Tofacitinib in folgendem neuen Anwendungsgebiet:</p> <p>„Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.“ (1)</p> <p><i>Beschreibung der Erkrankung</i></p> <p>Die AS ist eine chronische entzündlich-rheumatische Erkrankung, die durch entzündliche Vorgänge in der Wirbelsäule und als Leitsymptom durch einen mindestens 12 Wochen andauernden Rückenschmerz gekennzeichnet ist, der sich bevorzugt in sakroiliakalen und unteren thorakalen Bereichen manifestiert und bei 75 % der Patienten von entzündlicher Natur ist (2-5). Bei AS-Patienten sind im Röntgenbild bereits strukturelle Läsionen in den Sakroiliakalgelenken festzustellen (2, 6, 7).</p> <p>AS-Patienten erkranken meist schon früh in ihren 20er oder 30er Jahren. Ohne eine ausreichend wirksame Therapie kann die Erkrankung zeitnah zu körperlichen Beeinträchtigungen und Schmerzen führen. Strukturelle Veränderungen können so weit gehen, dass die Wirbelsäule versteift und es im fortgeschrittenen Stadium zu Verknöcherungen der Wirbel kommt, die in einer Bambusstabwirbelsäule resultieren (8).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Therapeutischer Bedarf</i></p> <p>Vorrangiges Ziel der AS-Therapie ist die Verbesserung der Lebensqualität der Patienten. Konkret bedeutet dies, eine Schmerzreduktion und das Erreichen einer weitgehenden Symptombefreiheit, eine Verminderung der Entzündung, Verhütung von strukturellen Schäden sowie die Förderung und Wiederherstellung von körperlichen Funktionen anzustreben. Ebenso sollen Aktivitäten, soziale Interaktionen und die Arbeits- und Erwerbsfähigkeit durch die Erkrankung möglichst nicht beeinträchtigt werden. Darüber hinaus wird angestrebt, Operationen wie beispielsweise Hüft- oder Wirbelsäulenoperationen zu verzögern bzw. zu vermeiden. Im klinischen Rahmen ist das Hauptziel, die röntgenologische Progression an den Gelenken und der Wirbelsäule zu verhindern (2).</p> <p>Trotz der bisher verfügbaren Therapieoptionen, den nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und den biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARDs), wird das übergeordnete Therapieziel, die langfristige Verbesserung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, oft nur unvollständig erreicht (2, 9, 10). Aufgrund einer interindividuellen Variabilität hinsichtlich des Ansprechens und der Verträglichkeit (11), eines Nichtansprechens von NSAR bei einigen Patienten (2), einer möglichen Antikörper-Bildung gegen bDMARDs (12), Unverträglichkeiten (2), Nadelphobien (13) und Kontraindikationen können nicht alle AS-Patienten ausreichend behandelt werden. Deshalb besteht ein Bedarf an neuen Therapiemöglichkeiten, um ein möglichst umfassendes Ansprechen zu erreichen und dadurch den physischen und psychischen Leidensdruck zu lindern sowie die Arbeitsfähigkeit zu erhalten.</p>	<p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Tofacitinib als neue Therapieoption</i></p> <p>Tofacitinib kann zur Deckung dieses therapeutischen Bedarfs dienen. Tofacitinib ist ein Januskinase (JAK)-Inhibitor und wird im Gegensatz zu den bDMARDs oral eingenommen. Die orale Darreichungsform kann Vorteile bezüglich der Adhärenz haben und somit zu einem besseren Ansprechen führen.</p> <p>Die Ergebnisse der pivotalen klinischen Prüfung A3921120 zeigen, dass Symptome der AS mit Tofacitinib wirksam behandelt und ein Ansprechen rasch erreicht werden kann. In dieser multinationalen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten klinischen Prüfung der Phase III wurden die Patienten in eine 16-wöchige Doppelblind-Phase randomisiert und entweder mit Tofacitinib oder Placebo behandelt. Anschließend folgte eine 32-wöchige Open-Label-Phase, in der alle Patienten Tofacitinib erhielten.</p> <p>Primärer Wirksamkeitsendpunkt der klinischen Prüfung A3921120 war der Anteil der Patienten mit ASAS20-Ansprechen (Kriterien der Assessment of SpondyloArthritis international Society) zu Woche 16. Mit Tofacitinib erreichte ein signifikant höherer Anteil der Patienten ein ASAS20-Ansprechen als mit Placebo (56 % gegenüber 29 %). Auch in Bezug auf weitere ASAS-Ansprechkriterien (z. B. ASAS40, ASAS 5/6) und Messwerte für die Krankheitsaktivität (z. B. einzelne ASAS-Komponenten, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) zeigten sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Tofacitinib in der Reduktion der Krankheitsaktivität (1, 14, 15).</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Außerdem zeigten sich in der klinischen Prüfung A3921120 deutliche Verbesserungen in weiteren patientenberichteten Endpunkten. Beispielsweise erzielten Patienten mit Tofacitinib in Woche 16 signifikant größere Verbesserungen der Gesamtscores der Instrumente Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL) und Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F) gegenüber Baseline als Patienten, die Placebo erhielten. Auch im Short Form Health Survey Version 2 (SF-36v2) wurde mit Tofacitinib in der Domäne Physical Component Summary (PCS) in Woche 16 eine größere Verbesserung gegenüber Baseline erreicht als mit Placebo (1, 14, 15).</p> <p>Das Anhalten der Wirksamkeit wurde in der Open-Label-Phase der klinischen Prüfung A3921120 bis Woche 48 demonstriert (14, 15). Im Gegensatz zu bDMARDs (16) ist bei Tofacitinib zu erwarten, dass es als synthetisches „<i>small molecule</i>“ keine Immunogenität und somit keinen sekundären Wirkverlust verursacht (17). Gleichzeitig erwies sich Tofacitinib als sicher und gut verträglich. Die Sicherheitsdaten wurden sowohl für den Zeitraum der Doppelblind-Phase bis Woche 16 als auch während der Open-Label-Phase bis Woche 48 erhoben (14, 15). Es traten keine neuen Sicherheitssignale auf. Die Zulassung bestätigt das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p> <p><i>Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib in der Indikation AS wurde für keine der vom G-BA definierten Teilpopulationen eine geeignete klinische Prüfung mit einer für die Nutzenbewertung ausreichenden</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Tofacitinib wie folgt bewertet:</p> <p><u>a1) Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Studiendauer identifiziert. Die randomisierte kontrollierte klinische Prüfung A3921120 ist aufgrund der Studiendauer von 16 Wochen weder für einen direkten noch einen indirekten Vergleich nach den Anforderungen der Nutzenbewertung geeignet (18). Daher konnte im Dossier im vorliegenden Anwendungsgebiet für Tofacitinib formal kein Zusatznutzen belegt werden.</p> <p><i>Fazit</i></p> <p>Insgesamt zeigt sich die Bedeutung von Tofacitinib im vorliegenden Anwendungsgebiet, der aktiven AS, insbesondere anhand des rasch eintretenden Ansprechens und der Verbesserung von patientenberichteten Endpunkten bezüglich Krankheitsaktivität, Mobilität, Funktion und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Für Tofacitinib ist zudem kein sekundärer Wirkverlust aufgrund von Immunogenität zu erwarten und das Nebenwirkungsprofil ist bekannt. Die Erweiterung des Therapiespektrums sowie der einfache Verabreichungsweg als orale Therapie tragen ebenfalls dazu bei, dass Tofacitinib einen relevanten therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet decken kann.</p> <p>Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15.03.2022 veröffentlicht. Die Stellungnahme von Pfizer adressiert den folgenden spezifischen Aspekt der Nutzenbewertung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arzneimittelkosten und Jahrestherapiekosten von Golimumab 	<p><u>a2) Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen</u></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p>Begründung für a1 und a2:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib keine direkt-vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus wurden auch keine indirekten Vergleiche vorgelegt, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PFIZER 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. 14	<p>Arzneimittelkosten und Jahrestherapiekosten von Golimumab</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung auf S. S.14 Folgendes aus:</p> <p><i>„Für Golimumab veranschlagt der pU einen Rabatt auf Basis des Fest- betrags. Dieser Rabatt ist nicht zu veranschlagen, da für Golimumab ein Solitärstatus – also kein generischer Wettbewerb – besteht.“ (S. 14, fünfter Absatz)</i></p> <p><u>Position PFIZER PHARMA GmbH:</u></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass die Berechnung der Kosten für die GKV von Golimumab ohne Berücksichtigung eines Herstellerrabatts erfolgen sollte.</p> <p>Nachfolgend sind die Kosten des Arzneimittels (Tabelle 1) und die sich daraus ergebenden Jahrestherapiekosten für Golimumab zusammengefasst.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p> <p>Die Herleitung der Jahrestherapiekosten ist mit Beschlussfassung den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>

Stellungnehmer: PFIZER 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>Angaben zu den Kosten des Arzneimittels</i></p> <p>Tabelle 1: Kosten des Arzneimittels (Golimumab)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 639 454 884">Bezeichnung der Therapie</th> <th data-bbox="454 639 922 884">Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</th> <th data-bbox="922 639 1160 884">Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 884 454 1326" rowspan="6">Golimumab</td> <td colspan="2" data-bbox="454 884 1160 935">Subkutane Injektion</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="454 935 1160 986"><i>SIMPONI 50 mg Fertigspritze</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="454 986 922 1037">1 Stück, N1, PZN 03297727; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 989,81 €</td> <td data-bbox="922 986 1160 1037">988,04 € (1,77 €^a)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="454 1037 922 1088">3×1 Stück, N2, PZN 03297733; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 2.605,68 €</td> <td data-bbox="922 1037 1160 1088">2.603,91 € (1,77 €^a)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="454 1129 1160 1181"><i>SIMPONI 50 mg Injektor</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="454 1181 922 1232">1 Stück, N1, PZN 03297816; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 989,81 €</td> <td data-bbox="922 1181 1160 1232">988,04 € (1,77 €^a)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="454 1232 922 1283">3×1 Stück, N2, PZN 03297905; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 2.605,68 €</td> <td data-bbox="922 1232 1160 1283">2.603,91 € (1,77 €^a)</td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro	Golimumab	Subkutane Injektion		<i>SIMPONI 50 mg Fertigspritze</i>		1 Stück, N1, PZN 03297727; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 989,81 €	988,04 € (1,77 € ^a)	3×1 Stück, N2, PZN 03297733; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 2.605,68 €	2.603,91 € (1,77 € ^a)	<i>SIMPONI 50 mg Injektor</i>		1 Stück, N1, PZN 03297816; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 989,81 €	988,04 € (1,77 € ^a)	3×1 Stück, N2, PZN 03297905; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 2.605,68 €	2.603,91 € (1,77 € ^a)	
Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro																		
Golimumab	Subkutane Injektion																			
	<i>SIMPONI 50 mg Fertigspritze</i>																			
	1 Stück, N1, PZN 03297727; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 989,81 €	988,04 € (1,77 € ^a)																		
	3×1 Stück, N2, PZN 03297733; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 2.605,68 €	2.603,91 € (1,77 € ^a)																		
	<i>SIMPONI 50 mg Injektor</i>																			
	1 Stück, N1, PZN 03297816; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 989,81 €	988,04 € (1,77 € ^a)																		
3×1 Stück, N2, PZN 03297905; Festbetrag (Stufe II) = AVP: 2.605,68 €	2.603,91 € (1,77 € ^a)																			

Stellungnehmer: PFIZER 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)
	<div data-bbox="293 528 1160 724" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>a: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (Apothekenrabatt, aktuell 1,77 € pro Packung) AVP: Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch Quelle: Lauer-Taxe (Preisstand 01.11.2021, Online-Version)</p> </div> <p>Körpergewicht eines Erwachsenen von 77 kg (21) zugrunde gelegt. Daher wird die mögliche Dosiserhöhung auf 100 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg und ohne ausreichendes klinisches Ergebnis nach der Verabreichung von 3–4 Dosen nicht berücksichtigt.</p> <p>In der Dosierung 50 mg ist Golimumab sowohl als Fertigspritze als auch als Injektionslösung in einem vorgefertigten Injektor erhältlich, jeweils in den Packungsgrößen 1 Stück und 3 Stück. Es gelten jeweils Festbeträge. Die Kosten für Fertigspritzen und Injektoren in der gleichen Packungsgröße sind identisch, sodass nachfolgend nicht zwischen Fertigspritzen und Injektoren differenziert wird. Es kommt kein Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V oder § 130a Abs. 3b SGB V zum Tragen. Nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich die folgenden Kosten für die GKV:</p> <p><u>Packung SIMPONI mit 1 Fertigspritze/ Injektor à 50 mg 989,81 € –</u> 1,77 € (Apothekenrabatt) = 988,04 €</p>	

Stellungnehmer: PFIZER 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><u>Packung SIMPONI mit 3 Fertigspritzen/ Injektoren à 50 mg 2.605,68 € – 1,77 € (Apothekenrabatt) = 2.603,91 €</u></p> <p>Preis pro Fertigspritze/ Injektor à 50 mg: 2.603,91 € / 3 = 867,97 €</p> <p>Die Packung SIMPONI mit 3 Fertigspritzen/ Injektoren erweist sich als die wirtschaftlichste Packung. Für die Verabreichung von 50 mg wird somit ein Preis von 867,97 € pro Fertigspritze/ Injektor als Be- rechnungsgrundlage angesetzt.</p> <p><i>Jahrestherapiekosten</i></p> <p>Das Fertigarzneimittel SIMPONI ist sowohl als Fertigspritze als auch als vorgefüllter Injektor erhältlich. Die Preise sind für beide Applika- tionsformen identisch. Die wirtschaftlichste Packungsgröße enthält 3 Fertigspritzen oder 3 Injektoren mit je 50 mg Wirkstoff zu einem Preis von 2.603,91 €. Bei einem Jahresverbrauch von 12 Einheiten betragen die jährlichen Arzneimittelkosten 10.415,64 €. Die zusätz- lich notwendigen GKV-Leistungen betragen 287,98 € (siehe Ab- schnitt 3.3.4 in Modul 3 A des Nutzendossiers (22)), sodass sich die jährlichen Gesamttherapiekosten auf 10.703,62 € belaufen. Zur Be- rechnung der Kosten wurde die genaue benötigte Anzahl an Fertig- spritzen bzw. Injektoren zu Grunde gelegt.</p>	

Stellungnehmer: PFIZER 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><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Tabelle 2: Kosten für die GKV für Golimumab pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr</p> <table border="1" data-bbox="309 683 1339 951"> <thead> <tr> <th data-bbox="309 683 510 951">Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</th> <th data-bbox="510 683 757 951">Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</th> <th data-bbox="757 683 902 951">Arzneimittelkosten in €</th> <th data-bbox="902 683 1037 951">Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €</th> <th data-bbox="1037 683 1171 951">Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in €</th> <th data-bbox="1171 683 1339 951">Jahrestherapiekosten in €</th> </tr> </thead> </table>	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in €	Jahrestherapiekosten in €	
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in €	Jahrestherapiekosten in €			

Stellungnehmer: PFIZER 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)
	Golimumab	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (Fragestellung 1) und erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver AS, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Fragestellung 2)	10.415,64 €	287,98 €	keine	10.703,62 €	

Stellungnehmer: PFIZER 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)
	AS: ankylosierende Spondylitis; bDMARD: biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (bDMARD); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Literaturverzeichnis

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation XELJANZ[®] 5 mg / 10 mg Filmtabletten. Stand November 2021.
2. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. Langfassung zur S3-Leitlinie: Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen, Version 2019. 2019. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-003l_S3_Axiale-Spondyloarthritis-Morbus-Bechterew-Fruehformen-2019-10.pdf. [Zugriff am: 23.02.2021].
3. Rudwaleit M. Spondyloarthritiden. Der Internist. 2017;58(7):687-701.
4. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. Annals of the rheumatic diseases. 2002;61(suppl 3):iii8.
5. Zhu W, He X, Cheng K, Zhang L, Chen D, Wang X, et al. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. Bone research. 2019;7:22.
6. Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. Ann Rheum Dis. 2009;68(6):770-6.
7. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2009;68 Suppl 2:ii1-44.
8. Rehart S, Kerschbaumer F, Braun J, Sieper J. Moderne Behandlung des Morbus Bechterew. Der Orthopade. 2007;36(10):963-72; quiz 73-4.
9. Deodhar A, Strand V, Conaghan PG, Sullivan E, Blackburn S, Tian H, et al. Unmet needs in ankylosing spondylitis patients receiving tumour necrosis factor inhibitor therapy; results from a large multinational real-world study. BMC rheumatology. 2020;4:19.
10. Strand V, Singh JA. Patient Burden of Axial Spondyloarthritis. Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases. 2017;23(7):383-91.
11. Turner RM, Park BK, Pirmohamed M. Parsing interindividual drug variability: an emerging role for systems pharmacology. Wiley interdisciplinary reviews Systems biology and medicine. 2015;7(4):221-41
12. Alawadhi A, Alawneh K, Alzahrani ZA. The effect of neutralizing antibodies on the sustainable efficacy of biologic therapies: what's in it for African and Middle Eastern rheumatologists. Clinical rheumatology. 2012;31(9):1281-7.
13. Cox D, Mohr DC. Managing difficulties with adherence to injectable medications due to blood, injection, and injury phobia and self-injection anxiety. American Journal of Drug Delivery. 2003;1(3):215–21.
14. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of Tofacitinib in Subjects With Active Ankylosing Spondylitis (AS). 2018. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03502616>. [Zugriff am: 11.03.2022].

15. Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H, Baraliakos X, Gensler LS, Fleishaker D, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(8):1004-13.
16. Doeleman MJH, van Maarseveen EM, Swart JF. Immunogenicity of biologic agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology.* 2019;58(10):1839-49.
17. Fragoulis GE, McInnes IB, Siebert S. JAK-inhibitors. New players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford, England).* 2019;58(Suppl 1):i43-i54.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2021-B-096 - Tofacitinib zur Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis. 2021.
19. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi® 50 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze. Stand Oktober 2020.
20. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi® 100 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze. Stand Oktober 2020
21. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017. 2018. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf? blob=publicationFile&v=4>. [Zugriff am: 17.03.2022].
22. PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Tofacitinib (XELJANZ®) Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben Modul 3 A Zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung. 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5330/2021_12_06_Modul3A_Tofacitinib.pdf. [Zugriff am: 21.03.2022].

5.2 Stellungnahme der AkdÄ

Datum	5. April 2022
Stellungnahme zu	Tofacitinib (ankylosierende Spondylitis), Nr. 1311, A21-165, Version 1.0, Stand: 08.03.2022
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Arzneimittel</u></p> <p>Tofacitinib ist ein selektiver Inhibitor der Januskinasen(JAK)-Familie. Es hemmt in Enzym-Assays die JAK1, 2 und 3 sowie in geringerem Maße die Tyrosinkinase (TyK) 2. In menschlichen Zellen hemmt Tofacitinib bevorzugt die Signalübertragung durch heterodimere Zytokinrezeptoren, die mit JAK3 und/oder JAK1 assoziieren, mit funktioneller Selektivität gegenüber Zytokinrezeptoren, deren Signalübertragung über JAK2-Dimere erfolgt. Die Hemmung von JAK1 und JAK3 durch Tofacitinib dämpft die Signalübertragung von Interleukinen (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15 und IL-21) und von Typ-I- und Typ-II-Interferonen, was eine Modulation der immunologischen und inflammatorischen Antwort zur Folge hat. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt 74 %, die Halbwertszeit ca. drei Stunden. Der Metabolismus von Tofacitinib erfolgt hauptsächlich über CYP3A4, mit geringfügiger Beteiligung von CYP2C19. Es wird zu etwa 70 % über hepatische Metabolisierung und zu 30 % unverändert über die Nieren ausgeschieden (1).</p> <p>Tofacitinib war bisher für die Anwendungsgebiete rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, juvenile idiopathische Arthritis und Colitis ulcerosa zugelassen.</p> <p>Im November 2021 erhielt Tofacitinib die Zulassung zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (2).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Indikationserweiterung ist Gegenstand des aktuellen Verfahrens der Nutzenbewertung.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
IQWiG Dossier- bewertung, S. 5	<p><u>Fragestellungen der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT)</u></p> <p>Die Fragestellungen der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tab. 1 Fragestellungen der Nutzenbewertung von Tofacitinib</p> <table border="1" data-bbox="327 676 1209 1251"> <thead> <tr> <th data-bbox="327 676 450 740">Fragestellung</th> <th data-bbox="450 676 775 740">Indikation</th> <th data-bbox="775 676 1209 740">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="327 740 1209 788">Erwachsene mit aktiver ankyloisierender Spondylitis^b</td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 788 450 908">1</td> <td data-bbox="450 788 775 908">Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben</td> <td data-bbox="775 788 1209 908">TNF-α-Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="327 908 450 1131">2</td> <td data-bbox="450 908 775 1131">Patientinnen und Patienten, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt</td> <td data-bbox="775 908 1209 1131">der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF-α-Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL17-Inhibitor (Secukinumab)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="327 1131 1209 1251"> <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Auch bezeichnet als aktive röntgenologische axiale Spondyloarthritis.</p> <p>bDMARD: biologisches Antirheumatikum; IL: Interleukin; TNF: Tumornekrosefaktor</p> </td> </tr> </tbody> </table> <p>Die deutsche S3-Leitlinie „Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen“ (3) unterscheidet zur pharmakologischen Therapie:</p>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Erwachsene mit aktiver ankyloisierender Spondylitis^b			1	Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben	TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab)	2	Patientinnen und Patienten, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt	der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL17-Inhibitor (Secukinumab)	<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Auch bezeichnet als aktive röntgenologische axiale Spondyloarthritis.</p> <p>bDMARD: biologisches Antirheumatikum; IL: Interleukin; TNF: Tumornekrosefaktor</p>			<p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a															
Erwachsene mit aktiver ankyloisierender Spondylitis^b																	
1	Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben	TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab)															
2	Patientinnen und Patienten, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt	der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL17-Inhibitor (Secukinumab)															
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Auch bezeichnet als aktive röntgenologische axiale Spondyloarthritis.</p> <p>bDMARD: biologisches Antirheumatikum; IL: Interleukin; TNF: Tumornekrosefaktor</p>																	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1. nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR),</p> <p>2. Biologika (biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs (bDMARDs)),</p> <p>3. chemisch-synthetische Disease-modifying Antirheumatic Drugs (csDMARDs).</p> <ul style="list-style-type: none"> • NSAR werden als Basis der Therapie beschrieben, auch für die Langzeittherapie • Biologika sollen bei persistierend hoher entzündlicher Krankheitsaktivität und unzureichendem Ansprechen auf eine NSAR-Therapie oder Unverträglichkeit von NSAR eingesetzt werden. • Unter den Biologika werden als Tumornekrosefaktor(TNF)-α-Inhibitoren Adalimumab, Etanercept, Golimumab und Infliximab genannt. Ein Ranking für die Auswahl unter den TNF-α-Inhibitoren erfolgt nicht. Die Effektivität der TNF-α-Inhibitoren wird von der Leitlinie als vergleichbar eingestuft. • Als Interleukin-17-Inhibitor wird lediglich Secukinumab genannt. Die Wahl zwischen TNF-α-Inhibitoren und dem Interleukin-17-Inhibitor Secukinumab soll individuell erfolgen, da es Belege für Unterschiede bez. Effektivität und Verträglichkeit global nicht gibt. 	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>a1) Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tofacitinib:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ein TNF-α-Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL-17-Inhibitor (Secukinumab) <p><u>a2) Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Tofacitinib:</p> <ul style="list-style-type: none"> - der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF-α-Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Andere bDMARDs sind untersucht (z. B. Rituximab, Abatacept, Tocilizumab, Sarilumab), aber nicht effektiv. • Bei primärem oder sekundärem Wirkverlust eines bDMARDs wird ein Wechsel auf ein anderes empfohlen. Die Datenlage ist hierfür begrenzt, das Therapieansprechen ist dann in der Regel schlechter. • csDMARDs kommen nur ein begrenzter therapeutischer Stellenwert bei der AS zu, und wenn, dann Sulfasalazin und Methotrexat (MTX). Sulfasalazin und MTX werden vorwiegend als Option bei peripheren Manifestationen im Rahmen einer AS gesehen. • Ausreichende Evidenz für die Kombination der bDMARDs mit einem csDMARD liegt nicht vor. <p>Die aktuellen Empfehlungen des American College of Rheumatology (ACR) sind vergleichbar (4), hier werden aber auch der Interleukin-17-Inhibitor Ixekizumab sowie Tofacitinib genannt. Den TNF-α-Inhibitoren wird der Vorzug vor den Interleukin-17-Inhibitoren und Tofacitinib (längere Erfahrungen) gegeben sowie den TNF-α-Inhibitoren und den Interleukin-17-Inhibitoren der Vorzug vor Tofacitinib. Bei Wirkverlust eines TNF-α-Inhibitors soll vorzugsweise auf einen Interleukin-17-Inhibitor gewechselt werden.</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p>	<p>Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL-17-Inhibitor (Secukinumab)</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 Verfo Kriterien zu berücksichtigen. Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die vom G-BA festgelegte ZVT erscheint nachvollziehbar und gut begründet.	
IQWiG Dossier- bewertung, S. 5–6	<p><u>Informationsbeschaffung und Studienpool</u></p> <p>Für Tofacitinib bei AS ergibt die Literaturrecherche in der Indikation AS zwei randomisierte kontrollierte Studien (RCT) (5;6) über 12 bzw. 16 Wochen, die beide placebo-kontrolliert, aber zu kurz für die frühe Nutzenbewertung sind, für die eine Mindestdauer von 24 Wochen erforderlich ist. Randomisierte Vergleichsstudien mit der ZVT werden weder vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegt noch sind sie in der Literatur zu finden. Zudem eignen sich die beiden genannten RCT wegen der zu kurzen Beobachtungsdauer auch nicht für einen adjustierten indirekten Vergleich.</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung von Tofacitinib bei AS liegen in Übereinstimmung mit dem pU und dem IQWiG keine verwertbaren Studien zum Vergleich von Tofacitinib mit der ZVT vor. Dies gilt für beide Fragestellungen.</p> <p>Zudem zeigen Daten aus einer klinischen Studie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ein höheres Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) und maligne Erkrankungen (mit Ausnahme von nicht melanozytärem Hautkrebs [NMSC]) unter der Behandlung mit Tofacitinib im Vergleich zu</p>	Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib keine direkt-vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus wurden auch keine indirekten Vergleiche vorgelegt, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten, die mit einem TNF-α-Inhibitor behandelt wurden (7;8). Des Weiteren wurde bei Patienten unter einer Behandlung mit Tofacitinib ein dosisabhängiges erhöhtes Risiko für schwerwiegende venöse thromboembolische Ereignisse wie Lungenembolien (davon einige mit tödlichem Ausgang) und tiefe Venenthrombosen beobachtet. Patienten über 65 Jahre haben ein zusätzlich erhöhtes Risiko für schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen im Vergleich zu jüngeren Patienten (9).</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S.6–7</p>	<p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u> Bewertung der AkdÄ</p> <p>Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib im Vergleich zur ZVT bei Erwachsenen mit AS keine Daten vorliegen, ist übereinstimmend mit dem IQWiG für beide Fragestellungen ein Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der ZVT jeweils nicht belegt.</p>	<p>Für keine der beiden Patientengruppen legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens geeigneten direkt-vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus wurden auch keine indirekten Vergleiche vorgelegt, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen. Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib keine geeigneten Daten vor. In der Gesamtschau ist der Zusatznutzen für Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Die AkdÄ sieht für Tofacitinib für beide Fragestellungen – Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, sowie Patientinnen und Patienten, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt – einen Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT als nicht belegt an.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Pfizer Pharma GmbH: Fachinformation "Xeljanz[®] 5mg/10 mg Filmtabletten". Stand: November 2021.
2. Europäische Kommission: Verzeichnis der Beschlüsse der Europäischen Union über die Zulassung von Arzneimitteln vom 1. November 2021 bis 30. November 2021: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=OJ:C:2021:527:FULL&from=EN> (letzter Zugriff: 4. April 2022). Amtsblatt der Europäischen Union 2021; 64: C 527/01.
3. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) (Hrsg.): Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-003l_S3_Axiale-Spondyloarthritis-Morbus-Bechterew-Fruehformen-2019-10.pdf (letzter Zugriff: 4. April 2022). AWMF-Register-Nummer: 060/003. Langversion, AWMF-Registernummer: 060/003, Stand: 2019.
4. Ward MM, Deodhar A, Gensler LS et al.: 2019 Update of the american college of rheumatology/spondylitis association of america/spondyloarthritis research and treatment network recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019; 71: 1285-1299.
5. Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H et al.: Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2021; 80: 1004-1013.
6. van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC et al.: Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1340-1347.
7. Pfizer Pharma GmbH: Xeljanz[®] (Tofacitinib): Erste Ergebnisse einer klinischen Studie deuten auf ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse und maligne Erkrankungen (ohne NMSC) bei der Verwendung von Tofacitinib im Vergleich zu TNF-alpha-Inhibitoren: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2021/rhb-xeljanz.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 4. April 2022). Rote Hand Brief vom 24. März 2021.
8. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR et al.: Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2022; 386: 316-326.
9. Pfizer Pharma GmbH: Xeljanz[®] (Tofacitinib): Erhöhtes Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse und erhöhtes Risiko für schwerwiegende und tödlich verlaufende Infektionen: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2020/rhb-xeljanz.pdf?__blob=publicationFile (letzter Zugriff: 4. April 2022). Rote Hand Brief vom 20. März 2020.

5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Datum	04. April 2022
Stellungnahme zu	Tofacitinib
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.</i> Prof. med. Klaus Krüger PD med. Dr. Uta Kiltz Prof. med. Andreas Krause

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGRh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) ist grundsätzlich bereit, zu wichtigen Fragen der therapeutischen, insbesondere medikamentösen Versorgung von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen wissenschaftliche Stellungnahmen abzugeben. Im vorliegenden Fall geht es um die Bewertung eines möglichen Zusatznutzens des JAK Inhibitors Tofacitinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. Die zu bewertende Dosierung ist nicht explizit angegeben. Gemäß der Fachinformation ist eine Dosierung von 2 x 5 mg p.o. täglich indiziert.</p> <p>Die DGRh sieht besonderen Bedarf für eine zusätzliche Einschätzung durch die Fachgesellschaft, die neben der Bewertung der Studien auch Aspekte der Versorgungssituation und des Versorgungsbedarfs von Patienten mit AS mitberücksichtigt.</p> <p>Die IQWiG-Bewertung stellt fest, dass für die Anwendung von Tofacitinib sowohl bei Biologika-naiven, als auch Biologika-erfahrenen AS Patienten kein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Biologika-naiv: TNF-alpha-Hemmer [Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab Pegol] oder IL17-Inhibitor (Secukinumab)); Biologika-erfahren: Wechsel auf ein anderes Biologikum (TNF-alpha-Hemmer [Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen.</p>

Stellungnehmer: DGRh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Certolizumab Pegol] oder IL-17-Inhibitor (Secukinumab)) besteht. Als Grundlage für die IQWiG-Bewertung wird eine Phase II Studie (NCT01786668) aus dem Jahr 2017 (van der Heijde et al Ann Rheum Dis 2017) und eine Phase III Studie (NCT03502616) aus dem Jahr 2021 (Deodhar et al Ann Rheum Dis 2021) herangezogen ^{1,2}. Die Phase II Studie beinhaltet ausschließlich Daten zu Biologika-naiven Patienten und die Phase III Studie Daten zu einer zum Teil Biologika-erfahrenen Population. Von insgesamt 269 eingeschlossenen Patienten waren 62 Patienten Biologika-erfahrenen.</p> <p>Die Einschätzung des fehlenden Zusatznutzens ist auf der Basis der Auswertung von Studien berechtigt: es existiert bei dieser Indikation bisher keine Head-to-head-Studie zwischen Tofacitinib vs. TNF-alpha-Hemmer bzw. IL-17-Inhibitor. Ebenso ist nach Datenlage ein mit wissenschaftlich valider Methodik erstellter indirekter Vergleich, aus dem eine Überlegenheit von Tofacitinib hervorgehen würde, nicht vorhanden.</p> <p>Bezogen auf den Nutzen von Tofacitinib für AS-Patienten im Versorgungsalltag sind jedoch weitere Gesichtspunkte zu beachten:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Bei AS Patienten werden als Erstlinientherapie nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) verordnet. Biologika sollten gemäß der nationalen S3-Leitlinie für die axiale SpA verordnet werden, wenn mindestens zwei verschiedene NSAR in Höchstdosis über einen Zeitraum von jeweils 2 Wochen nicht zu einer ausreichenden Reduktion der Krankheitsaktivität geführt haben oder NSAR	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Tofacitinib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:</p> <p>„Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.“.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wurden zwei Patientengruppen unterschieden:</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten nicht verordnet werden können³. Aktuell sind TNF-alpha-Hemmer, IL-17-Inhibitoren (Secukinumab, Ixekizumab) und mit Upadacitinib ein erster JAK-Inhibitor bei AS Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene konventionelle Therapie mit NSAR zugelassen. Es besteht daher unbestreitbar der Bedarf für weitere Substanzen mit nachgewiesener Wirksamkeit an dieser Stelle des Therapie-Algorithmus. Dies gilt umso mehr, als es sich bei der AS um ein vielschichtiges Krankheitsbild mit unterschiedlichen Manifestationen wie Achsenskelettbefall, peripherer Manifestationen (Arthritis, Daktylitis, Enthesitis), Augen-, Darm- und Hautbefall handelt, die unterschiedlich auf die verfügbaren Therapieformen ansprechen. Relativ oft kommt der Rheumatologe im Versorgungsalltag in die Situation, dass das begrenzte bisher verfügbare Repertoire an Biologika bzw. JAK Inhibitoren bei einzelnen Patienten ausgeschöpft ist. Für Tofacitinib ist eine gute Wirksamkeit bei allen diesen Manifestationen nachgewiesen, so dass es eine zusätzliche Therapiealternative darstellt.</p> <p>2. Therapiealternativen sind notwendig, da Daten aus Registern zeigen, dass innerhalb von 2 Jahren 50% der Patienten den zuerst verschriebenen TNF-alpha-Hemmer absetzen – am häufigsten aufgrund von Kontraindikationen oder einem Wirkverlust^{4,5}. Die Datenlage hinsichtlich IL-17-Inhibitoren zeigt hier eine ähnlich hohe Retentionsrate mit 72% nach 12-monatiger Therapie.⁶ Zwar kommt bei Wirkungslosigkeit oder Wirkverlust eines</p>	<p><u>Patientengruppe a1</u></p> <p>Für Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, wurde vom G-BA ein TNF-α-Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL-17-Inhibitor (Secukinumab) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine geeigneten direkt-vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus wurden auch keine indirekten Vergleiche vorgelegt, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen. Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib keine geeigneten Daten vor. In der Gesamtschau ist für diese Patientengruppe der Zusatznutzen für Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe a2</u></p> <p>Für Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, wurde vom G-BA der Wechsel auf ein</p>

Stellungnehmer: DGRh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapieprinzips der Wechsel auf eine andere Substanz mit gleichem Wirkprinzip in Frage. Aus Registerdaten ist jedoch bekannt, dass die Ansprechrate auf die Therapie von Wechsel zu Wechsel immer geringer wird ^{5,7,8}. Aus pathophysiologischen Überlegungen heraus besteht auch für Tofacitinib die Möglichkeit eines guten Wirkansprechens nach Versagen einer vorangegangenen Biologikatherapie. In der Phase III Studie konnte gezeigt werden, dass in beiden Behandlungsarmen Biologika-naive Patienten zwar ein numerisch höheres Therapieansprechen im Vergleich zu Biologika-erfahrenen Patienten aufwiesen, aber dass Biologika-erfahrene Patienten ein signifikant besseres Therapieansprechen als mit Placebo behandelte Patienten aufwiesen (ASAS-20 in Woche 16: Biologika-naive Patienten: Tofa 61.9% versus 33.3%, und Biologika-erfahrene Patienten: Tofa 38.7% versus 16.1%.</p> <ol style="list-style-type: none">3. Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass Unterschiede im Therapieansprechen zwischen Biologika und JAK-Inhibitoren bei AS Patienten in der Routineversorgung zu beobachten sein werden, da der entzündungsführende Anteil dieser Zytokine bei jedem Patienten unterschiedlich ausgeprägt ist. Daher ist die Option eines JAK-Inhibitors sehr zu begrüßen.4. Mit Tofacitinib steht damit nun ein zusätzliches oral verfügbares, krankheitsmodifizierendes Medikament bei der AS zur Verfügung. Dies ist von Bedeutung für die Patientenversorgung, da ein Teil der Patienten eine oral zu verabreichende Medikation	<p>anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum – auf einen TNF-α-Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder einen IL-17-Inhibitor (Secukinumab) – als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine geeigneten direktvergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus wurden auch keine indirekten Vergleiche vorgelegt, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen. Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib keine geeigneten Daten vor. In der Gesamtschau ist für diese Patientengruppe der Zusatznutzen für Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: DGRh

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bevorzugt und mit dieser Darreichungsform die Adhärenz der Patienten gesteigert werden könnte.</p> <p>Zusammengefasst ist aus Sicht der DGRh für Tofacitinib bei AS (Biologika-naive und Biologika-erfahrene Patienten) auf der Basis der Studienlage ein Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend den Bewertungskriterien des IQWiG nicht zu erkennen. Aufgrund der Pathophysiologie der Erkrankungen und der verfügbaren Studien- und Registerdaten halten wir die Verfügbarkeit des Präparates insgesamt jedoch für einen Gewinn für die Routineversorgung von AS Patienten. Im Versorgungsalltag stellt die Substanz einen erheblichen Nutzen dar, als für diese Patienten weitere Behandlungsalternativen in Anbetracht des schmalen Therapie-Repertoires dringend benötigt werden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(8):1340-1347.
2. Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2021.
3. Kiltz U, Braun J, Dgrh, et al. [Long version on the S3 guidelines for axial spondyloarthritis including Bechterew's disease and early forms, Update 2019 : Evidence-based guidelines of the German Society for Rheumatology (DGRh) and participating medical scientific specialist societies and other organizations]. *Z Rheumatol.* 2019;78(Suppl 1):3-64.
4. Lindstrom U, Glintborg B, Di Giuseppe D, et al. Treatment retention of infliximab and etanercept originators versus their corresponding biosimilars: Nordic collaborative observational study of 2334 biologics naive patients with spondyloarthritis. *RMD Open.* 2019;5(2):e001079.
5. Glintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, et al. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor alpha inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(7):1149-1155.
6. Michelsen B, Lindstrom U, Codreanu C, et al. Drug retention, inactive disease and response rates in 1860 patients with axial spondyloarthritis initiating secukinumab treatment: routine care data from 13 registries in the EuroSpA collaboration. *RMD Open.* 2020;6(3):e001280.
7. Ciurea A, Exer P, Weber U, et al. Does the reason for discontinuation of a first TNF inhibitor influence the effectiveness of a second TNF inhibitor in axial spondyloarthritis? Results from the Swiss Clinical Quality Management Cohort. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:71.
8. Micheroli R, Tellenbach C, Scherer A, et al. Effectiveness of secukinumab versus an alternative TNF inhibitor in patients with axial spondyloarthritis previously exposed to TNF inhibitors in the Swiss Clinical Quality Management cohort. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(9):1203-1209.

5.4 Stellungnahme Professor Baraliakos

Datum	03. April 2022
Stellungnahme zu	Tofacitinb
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Xenofon Baraliakos, Rheumazentrum Ruhrgebiet Herne

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Baraliakos

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Nutzenbewertung des IQWiG für die Anwendung von Tofacitinib stellt keinen Zusatznutzen zur Anwendung der Substanz bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis fest, sowohl für Biologika-naiven als auch bei Biologika-erfahrenen Patienten, verglichen zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die bisher in der Indikation AS zugelassenen Substanzen sind TNF-alpha-Blocker und Interleukin-17-Blocker. Basis der Bewertung sind zwei Studien in der Indikation AS: eine im Jahr 2017 publizierte Phase-II-Studie (Patienten die Biologika-naiv waren, [1]) und eine im Jahr 2021 publizierte Phase-III-Studie (sowohl für Biologika-naiven als auch bei Biologika-erfahrenen Patienten, [2]).</p> <p>Diese Einschätzung fehlenden Zusatznutzens ist auf der Basis der oben genannten Studien berechtigt. Studien die einen direkten Vergleich (Head-to-Head) zwischen Tofacitinib und Biologika untersuchen, existieren bisher nicht und sind auch in der Form nicht geplant. Weitere Analysen mittels valider Statistik existieren zu diesem Thema ebenfalls nicht bzw. sind auch nicht geplant.</p> <p>Allerdings sind für die Fragestellung der Anwendung von Tofacitinib im Versorgungsalltag von Patienten mit AS folgende Aspekte zu berücksichtigen:</p> <p>Daten aus internationalen Registern zeigen, dass innerhalb von 2 Jahren mindestens die Hälfte der Patienten die Therapie mit Biologika aufgrund von z.B. Kontraindikationen oder sekundärem Wirkverlust ihr Anfangssubstanz wechseln müssen [3, 4]. Ein Wechsel innerhalb einer Substanzklasse oder zwischen Substanzklassen [5] ist zwar machbar und wird nicht selten durchgeführt, die Wahrscheinlichkeit eines</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Tofacitinib. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.“.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wurden zwei Patientengruppen unterschieden:</p> <p><u>Patientengruppe a1</u></p> <p>Für Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, wurde vom G-BA ein</p>

Stellungnehmer: Prof. Baraliakos

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ansprechens verringert sich jedoch signifikant mit der Anzahl der durchgeführten Therapiewechsel [3]. Ein Wechsel zu einer Substanz die nicht nur gezielt ein Zytokin (wie es die Biologika tun) sondern mehrere Zytokine gleichzeitig blockieren kann, erscheint in diesem Fällen vorteilhaft (und wird ebenso durch Daten der klinischen Studie belegt [2]).</p> <p>Studien belegen, dass die orale Medikation von Patienten mit chronischen Erkrankungen gegenüber einer subkutanen Medikation bevorzugt wird [6]. Dabei ist die Einfachheit der Einnahme (z.B. regelmäßig zusammen mit anderen Medikamenten) sowie das Vermeiden einer Spritze (oft bei zu Beginn bestehender oder entwickelter ‚Spritzenphobie‘) ein wichtiger Faktor zur Therapieadhärenz und somit zu langfristig guten klinischen Ergebnissen.</p> <p>Hinzu kommt, dass AS als Erkrankung nicht nur das Achsenskelett befällt, sondern auch sogenannte Extra-Muskuloskelettale Manifestationen hat, wie z.B. den Befall der peripheren Gelenke (Arthritis, Enthesitis, Daktylitis), der Haut (Psoriasis), des Darms (entzündliche Darmerkrankung) sowie des Auges (Uveitis) [7]. Diese Komplexität des Erkrankungsbildes kann die bereits vorhandenen Therapiealternativen (zweckmäßigen Vergleichstherapie) limitieren, da nicht alle Biologika alle diese Aspekte der Erkrankung gleich gut oder überhaupt positiv beeinflussen. Tofacitinib hat bei allen diesen Manifestationen eine effektive Wirkung gezeigt, sodass der Substanz ein klinischer Nutzen verglichen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bescheinigt werden kann.</p>	<p>TNF-α-Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL-17-Inhibitor (Secukinumab) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine geeigneten direkt-vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus wurden auch keine indirekten Vergleiche vorgelegt, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen. Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib keine geeigneten Daten vor. In der Gesamtschau ist für diese Patientengruppe der Zusatznutzen für Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p><u>Patientengruppe a2</u></p> <p>Für Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt und die für eine Behandlung mit Tofacitinib in Frage kommen, wurde vom G-BA der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum – auf einen TNF-α-Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder einen IL-17-Inhibitor (Secukinumab) – als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine geeigneten direkt-vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>

Stellungnehmer: Prof. Baraliakos

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Insgesamt stellt somit aus meiner Sicht die Verfügbarkeit des Präparats einen Zugewinn in den Therapiealternativen von Patienten mit aktiver AS – einer Erkrankung mit ohnehin wenigen Therapiealternativen.	vor. Darüber hinaus wurden auch keine indirekten Vergleiche vorgelegt, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen. Somit liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Tofacitinib keine geeigneten Daten vor. In der Gesamtschau ist für diese Patientengruppe der Zusatznutzen für Tofacitinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Literaturverzeichnis

- 1 van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis* 2017;76(8):1340-7.
- 2 Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2021.
- 3 Grintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, et al. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor alpha inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2013;72(7):1149-55.
- 4 Khraishi M, Ivanovic J, Zhang Y, et al. Long-term etanercept retention patterns and factors associated with treatment discontinuation: a retrospective cohort study using Canadian claims-level data. *Clin Rheumatol* 2018;37(9):2351-60.
- 5 Micheroli R, Tellenbach C, Scherer A, et al. Effectiveness of secukinumab versus an alternative TNF inhibitor in patients with axial spondyloarthritis previously exposed to TNF inhibitors in the Swiss Clinical Quality Management cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020;79(9):1203-9.
- 6 Aletaha D, Husni ME, Merola JF, et al. Treatment Mode Preferences in Psoriatic Arthritis: A Qualitative Multi-Country Study. *Patient Prefer Adherence* 2020;14:949-61.
- 7 Molto A, Etcheto A, van der Heijde D, et al. Prevalence of comorbidities and evaluation of their screening in spondyloarthritis: results of the international cross-sectional ASAS-COMOSPA study. *Ann Rheum Dis* 2016;75(6):1016-23.

5.5 Stellungnahme der UCB Pharma GmbH

Datum	4. April 2022
Stellungnahme zu	Tofacitinib/Xeljanz®
Stellungnahme von	UCB Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: UCB

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: UCB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Modul 3A S. 39 und S. 87	<p>Die UCB Pharma GmbH vertreibt in Deutschland das Arzneimittel Cimzia® (Wirkstoff Certolizumab Pegol) auf Grundlage einer für die UCB Pharma SA erteilten Zulassung.</p> <p>Cimzia® ist zugelassen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der axialen Spondyloarthritis, der Psoriasis-Arthritis und der Plaque-Psoriasis.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die zitierte Fachinformation von Cimzia® (Certolizumab Pegol)</p> <p><i>„UCB Pharma S.A. Fachinformation für Cimzia 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand Juli 2020“</i></p> <p>entspricht nicht der aktuellen Version.</p> <p>Der aktuell verfügbare Stand ist September 2021 [1].</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.
Modul 3A S. 55	<p>Anmerkung:</p> <p>Der in Modul 3A des Nutzendossiers zu Tofacitinib ausgewiesene Herstellerabschlag für CIMZIA® ist nicht korrekt.</p> <p>In der Tabelle 3-12 wird für alle dargestellten CIMZIA® Produkte gemäß Fußnote b ein „Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (Herstellerrabatt, aktuell 10 % auf den Abgabepreis des</p>	Dieser Einwand wird zur Kenntnis genommen. Die Herleitung der Jahrestherapiekosten ist mit Beschlussfassung den Tragenden Gründen zu entnehmen.

Stellungnehmer: UCB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>pharmazeutischen Unternehmers für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel)“ angenommen.</p> <p>Die Ausweisung dieses Rabattes ist jedoch nicht korrekt, da CIMZIA® ein patentgeschütztes Arzneimittel ist. In Deutschland fällt demnach für keines der CIMZIA® Produkt ein Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V an.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In der Tabelle 3-12 des Nutzendossiers Modul 3A zu Tofacitinib ist für alle aufgeführten CIMZIA® Produkte ausschließlich der Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V, aktuell 1,77 € pro Packung, darzustellen.</p>	
Modul 3A S. 79 S. 69, S. 72 und S. 77	<p>Anmerkung:</p> <p>Die im Modul 3A des Nutzendossiers zu Tofacitinib unter Abschnitt 3.3.5 auf S. 79 aufgeführte Summe der Jahrestherapiekosten von Certolizumab Pegol ist nicht korrekt.</p> <p>Die unter Abschnitt 3.3.4 auf S. 69, S. 72 und S. 77 aufgeführten zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen in der Erhaltungsphase nicht regelhaft, sondern ausschließlich einmalig vor Behandlungsbeginn an (Fachinformation Cimzia® [1]). Somit dürfen Kosten für Leistungen bei der Berechnung der</p>	Auch dieser Einwand wird zur Kenntnis genommen. Die Herleitung der Jahrestherapiekosten ist mit Beschlussfassung den Tragenden Gründen zu entnehmen.

Stellungnehmer: UCB

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Jahrestherapiekosten in der Erhaltungsphase nicht berücksichtigt werden.</p> <p>Da die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in der Erhaltungsphase nicht wie fälschlicherweise angegeben 287,98 Euro betragen, sondern 0,00 Euro, fallen für eine Jahrestherapie mit Certolizumab Pegol ausschließlich die Arzneimittelkosten an.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Neben den Arzneimittelkosten pro Jahr fallen für eine Behandlung mit Certolizumab Pegol keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Fachinformation Cimzia® (Certolizumab Pegol), Stand September 2021

5.6 Stellungnahme des vfa

Datum	05. April 2022
Stellungnahme zu	Tofacitinib (Xeljanz)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. März 2022 eine Nutzenbewertung für Tofacitinib (Xeljanz) von Pfizer Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Tofacitinib ist zugelassen im neuen Anwendungsgebiet für erwachsenen Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. Für Patientengruppe a) Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, legt der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie einen TNF-α-Inhibitor oder einen IL17-Inhibitor fest. Für b) Patienten, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt, legt er den Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum fest. Das IQWiG sieht in seiner Bewertung jeweils einen Zusatznutzen als nicht belegt an und folgt damit der Einschätzung des Herstellers im Dossier.</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 Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO:</p>	<p>Dieser Einwand hat keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</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)
„Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Tofacitinib

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 25. April 2022

von 14:10 Uhr bis 14:38 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Dally

Herr Dr. Klaus

Herr Leverkus

Frau Dr. Zessin

Angemeldeter Teilnehmender für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Rascher

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh):**

Frau PD Dr. Kiltz

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

Frau Marchowez

Frau Moeckel

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 14:10 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen für diejenigen, die neu sind, im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundeszuschusses zur fünften Anhörung für heute, jetzt Tofacitinib, neues Anwendungsgebiet AS. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 8. März dieses Jahres. Zu dieser Dossierbewertung hat zum einen der pharmazeutische Unternehmer, also Pfizer Pharma GmbH, eine Stellungnahme abgegeben; zum anderen haben als weiterer pharmazeutischer Unternehmer UCB, als Fachgesellschaften und Kliniker die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und Herr Professor Baraliakos vom Rheumazentrum Ruhrgebiet Herne und als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellungnahmen abgegeben.

Ich muss zunächst wieder die Anwesenheit feststellen, da wir auch heute Wortprotokoll führen. Für Pfizer sind zum einen Frau Dr. Zessin, Herr Dr. Klaus, Herr Leverkus und Frau Dr. Dally zugeschaltet, zum anderen für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie Frau Privatdozentin Dr. Kiltz und für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Rascher, für UCB Pharma Frau Marchowez und Frau Möckel und Herr Bussilliat vom vfa. – Dann haben wir sie alle, die auf dem Zettel stehen. Ist noch jemand da, der nicht auf meinem Zettel steht und uns zuhört? – Das ist nicht der Fall.

Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen und die wesentlichen Punkte, bezogen auf die Dossierbewertung, zu adressieren. Anschließend werden wir in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Leverkus, bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Leverkus (Pfizer): Sehr geehrter Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte. Wenn Sie einverstanden sind, stellen meine Kollegen und ich uns kurz selbst vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar, selbstverständlich, Herr Leverkus. Sie kennen wir mittlerweile. Sie dürfen sich aber gerne noch mal vorstellen; noch nicht alle kennen Sie. Ja, machen Sie es.

Herr Leverkus (Pfizer): Vielen Dank. – Anschließend werde ich, Ihr Einverständnis vorausgesetzt, auf die wichtigsten Punkte zur Nutzenbewertung von Tofacitinib in der ankylosierenden Spondylitis, im Folgenden AS genannt, aus unserer Sicht eingehen. Herr Klaus wird den klinischen Stellenwert von Tofacitinib in dieser Indikation aus medizinischer Sicht darstellen.

Wie gesagt, Sie kennen mich. Mein Name ist Friedhelm Leverkus, und ich leite bei Pfizer die Abteilung, die für die Nutzenbewertung verantwortlich ist.

Frau Dr. Dally (Pfizer): Guten Tag zusammen! Mein Name ist Heike Dally, und ich bin verantwortlich für die Erstellung des Nutzendossiers in der ankylosierenden Spondylitis.

Herr Dr. Klaus (Pfizer): Guten Tag! Mein Name ist Pascal Klaus. Ich bin Medical Advisor und von medizinischer Seite verantwortlich für dieses Dossier.

Frau Zessin (Pfizer): Guten Tag! Mein Name ist Sabine Zessin, und ich bin Mitarbeiterin in der Medizinabteilung bei Pfizer. Dort betreue ich Tofacitinib in der ankylosierenden Spondylitis.

Herr Leverkus (Pfizer): Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Tofacitinib ist nun in Deutschland seit 2017 für Patienten mit rheumatoider Arthritis verfügbar und hat sich in wichtigen Therapieoptionen etabliert. In den verschiedenen Studienprogrammen wurde Tofacitinib in mehr als 50 klinischen Studien untersucht. Dazu gehören auch mehrere Langzeitsicherheitsstudien mit Beobachtungszeiten bis zu 9,5 Jahre. Daten aus Registerstudien weltweit bestätigen die erfolgreiche Anwendung im Praxisalltag. In Deutschland ist das unter anderem das Deutsche RABBIT-Register.

Tofacitinib ist der Januskinasehemmer mit den meisten zugelassenen Anwendungsgebieten. Es sind fünf Anwendungsgebiete, in denen Tofacitinib zugelassen worden ist. Im November erfolgte die Zulassung für eine weitere chronische entzündliche Erkrankung, die AS. Mit der AS haben wir nun die sechste Nutzenbewertung von Tofacitinib.

Bei der Zulassungsstudie handelt es sich um eine placebokontrollierte Studie mit einer Behandlungsdauer von 16 Wochen. Aufgrund des Placebovergleichs ist kein direkter Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorhanden. Die Studiendauer von 16 Wochen entspricht nicht den Anforderungen der Nutzenbewertung. Daher war auch kein indirekter Vergleich für die Nutzenbewertung möglich. Ein Zusatznutzen für Tofacitinib in der AS kann somit gemäß den Anforderungen der Nutzenbewertung nicht gezeigt werden.

Die Zulassungsstudie zeigt jedoch den Nutzen von Tofacitinib in der AS. Die Population beinhaltet sowohl Biologika-naive als auch Biologika-erfahrene Patienten. Unter Tofacitinib kam es rasch zu einer deutlichen und anhaltenden Besserung der Krankheitsaktivität. Außerdem zeigte sich eine relevante Verbesserung der patientenberichteten Endpunkte, nämlich der Lebensqualität, der körperlichen Funktionsfähigkeit, der Beweglichkeit sowie von Schmerz, Fatigue und allgemeinem Wohlbefinden.

Mein Kollege Pascal Klaus aus der Medizin wird auf die Erkrankung, die Therapieoptionen und den Stellenwert von Tofacitinib in der Versorgung im Detail eingehen.

Herr Dr. Klaus (Pfizer): Die ankylosierende Spondylitis, die AS, gehört zur Gruppe der entzündlich rheumatischen Erkrankungen. Wesentliches Merkmal sind entzündliche Vorgänge an der Wirbelsäule, die zu starken Rückenschmerzen und Bewegungseinschränkungen führen. Deutschlandweit gibt es mehr 100.000 Betroffene.

An einer AS erkrankten Menschen im jungen Erwachsenenalter zwischen 20 und 30 Jahren. Sie stehen also mitten im Leben, sind berufstätig, sportlich aktiv und möchten vielleicht eine Familie gründen. Die AS führt zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität, und das mitunter ein Leben lang. Die andauernden Rückenschmerzen begleiten die Patienten nicht nur tagsüber; sie werden auch nachts aufgrund der Schmerzen wach und gehen im Zimmer umher, in der Hoffnung auf Linderung. Durch die chronische Entzündungsreaktion, aber auch den Schlafmangel kommt es zu Fatigue, also andauernder Müdigkeit und Abgeschlagenheit.

Unbehandelt kommt es zu einer weitgehenden Verknöcherung der Wirbelsäule. Der Begriff „Bambusstabwirbelsäule“ beschreibt auf bildliche Weise, wie die Wirbelsäule der Betroffenen im Röntgenbild aussieht. Es ist daher gut nachvollziehbar, dass derartige Verknöcherungen mit einer massiven Bewegungseinschränkung einhergehen, die die Verrichtung von Alltagstätigkeiten sehr erschwert. Doch durch eine frühe und konsequente Behandlung, zum Beispiel mit Tofacitinib, können diese Spätfolgen vermieden werden.

Häufig geht eine AS mit typischen anderen Erkrankungen einher. An den Extremitäten kann es zu schmerzhaften Gelenkentzündungen kommen, chronisch entzündliche Darmerkrankungen gehen mit Bauchschmerzen und Durchfällen einher, an der Haut kann eine juckende und schmerzende Schuppenflechte auftreten, und eine Uveitis, also eine Augenentzündung, kann zur Erblindung führen. Aber durch eine konsequente Behandlung der systemischen Entzündung, zum Beispiel mit Tofacitinib, bessern sich oft auch solche Begleiterkrankungen.

Grundlage der medikamentösen Therapie stellen die nichtsteroidalen Antirheumatika, die NSAR, dar. Bei einem nennenswerten Anteil von Patienten kommt es hierunter jedoch nicht zu einer ausreichenden Besserung der Beschwerden, oder es treten Nebenwirkungen wie Geschwüre und Blutungen im Magen-Darm-Trakt auf. In der Zweitlinie kommen daher die Biologika zum Einsatz; da stehen verschiedene TNF-Hemmer, zwei IL17-Hemmer und neuerdings auch ein JAK-Hemmer zur Verfügung.

Aber bei all diesen Präparaten kann es im Laufe der Zeit zu fehlender oder nachlassender Wirkung kommen, sodass ein Therapiewechsel für die Patienten notwendig wird. Vor allem

bei der Anwendung von Biologika ist zudem ein sekundärer Wirkverlust durch die Bildung neutralisierender Antikörper möglich. Für einen Januskinasehemmer wie Tofacitinib ist eine solche Immunogenität nicht zu erwarten. Außerdem müssen alle Biologika subkutan oder intravenös als Spritze verabreicht werden, und eine Angst vor Spritzen ist weit verbreitet und kann sich negativ auf die Therapietreue auswirken. Tofacitinib hingegen kann oral als Tablette eingenommen werden.

Mit den bisher verfügbaren Therapieoptionen können also aufgrund von Nichtansprechen oder Unverträglichkeit, möglicher Antikörperbildung und Abneigung gegen Nadeln nicht alle AS-Patienten ausreichend behandelt werden. Somit ist der JAK-Hemmer Tofacitinib mit seinem von den NSAR und Biologika abweichenden Wirkmechanismus und der oralen Gabe eine wichtige zusätzliche Behandlungsoption zur Therapie der AS.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Tofacitinib eine wichtige Erweiterung der Therapieoptionen für die AS darstellt. Durch seinen neuartigen Wirkmechanismus und die Verfügbarkeit als Tablette ist es eine innovative und wertvolle Therapiealternative, die tatsächlich eine Lücke in der Versorgung der Patienten schließt. – Damit endet mein Eingangsstatement. Wir stehen Ihnen für Fragen gerne zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank sowohl an Sie, Herrn Klaus, wie auch an Herrn Leverkus.

Meine erste Frage geht an Frau Dr. Kiltz und Herrn Professor Rascher. Mich würde interessieren, wie Sie den Stellenwert von Tofacitinib in dieser neuen Indikation einordnen, vor allen Dingen vor dem Hintergrund des laufenden PRAC-Verfahrens der EMA zu einem potenziellen Klasseneffekt der Januskinasehemmer. Dieses Verfahren müsste vielleicht ein bisschen in den Stellenwert eingeordnet werden.

Und dann ist Folgendes ganz wichtig, weil das bislang nicht zur Sprache kam, weil wir über die Krankheit, aber jetzt weniger über den Wirkstoff gesprochen haben: Wir kennen aus der rheumatoiden Arthritis die Nebenwirkungsprofile von Tofacitinib; wir kennen auch die nachträglichen Ergänzungen in der Fachinformation, auf die Herr Professor Rascher, also die AkdÄ, in seiner bzw. ihrer Stellungnahme hingewiesen hatte, insbesondere bei Personen ab 65 Jahren und ehemaligen Rauchern.

Deshalb meine Frage: Gibt es bei Ihnen ein Gefühl dafür, ob diese Nebenwirkungen möglicherweise auch in der AS in ähnlichem Ausmaß zu erwarten sind? Ich weiß jetzt nicht, inwieweit hier Unterschiede in der Dosierung bestehen oder sonstige andere Effekte möglicherweise diese Nebenwirkungsprofile oder diese Risikofaktoren lindern könnten. Also ganz konkret: Würden Sie AS-Patienten ab 65 Jahren oder ehemaligen Rauchern Tofacitinib jetzt in der konkreten Versorgungspraxis empfehlen, würden Sie sie damit behandeln, ja oder nein?

Das wären zwei Dinge, die mich sehr interessieren würden. Vielleicht beginnen wir mit Frau Dr. Kiltz als Vertreterin der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, und dann würden wir mit Herrn Rascher weitermachen.

Frau Dr. Kilz (DGRh): Vielen Dank für die Frage. – Ich hatte ja die Möglichkeit, schon bei den anderen Anhörungen etwas zur ankylosierenden Spondylitis zu sagen. Deswegen fasse ich mich jetzt relativ kurz, um dann auf Ihre spezifische Frage zu kommen.

Sie wissen, dass die Erkrankung früh startet; Sie wissen, dass wir Biologika bzw. auch JAK-Inhibitoren bei dieser Form sehr früh im Krankheitsverlauf einsetzen. Theoretisch können wir das schon nach vier Wochen starten, wenn mindestens zwei verschiedene NSAR in Höchstdosis nicht zu einer wirksamen Reduktion der Symptome geführt haben oder eine Verträglichkeitsproblematik vorliegt, sodass wir, gerade wenn Sie auf die Patientenpopulation 65 und älter abzielen, in der Regel Patienten vor uns haben, die über mehr als 40 Jahre erkrankt sind.

Das verdeutlicht schon folgenden Sachverhalt: Wir reden bei dieser Patientenpopulation nicht über eine Erstlinientherapie, sondern die Patienten haben schon eine Historie, und in der Regel haben sie in der Vergangenheit auch eine Medikation mit Biologika erhalten. Wenn wir die Gesamtpopulation AS bei uns anschauen, dann weist diese Population im Vergleich zur rheumatoiden Arthritis, die Sie angesprochen haben, oft weniger Komorbiditäten auf. Deswegen sehen wir, wenn wir auf die NSAR oder auch Glukokortikoide als ein Beispiel schauen, teilweise doch ein anderes Nebenwirkungsspektrum, das nicht so häufig auftritt.

Um ihnen jetzt genau sagen zu können, ob die JAK-Inhibitoren bei AS-Patienten mehr oder weniger Nebenwirkungen verursachen, fehlen die Routinedaten, um das wirklich auf einer datenbasierten Grundlage tun zu können. Wenn wir aber uns anschauen, welche potenziellen Interaktionen wir dort sehen, gehe ich nicht von einem im Vergleich zum Beispiel zur rheumatoiden Arthritis erhöhten Risiko aus.

Wir haben also Patienten, die eine wahrscheinlich schon nicht wirksame Therapie im Vorfeld gehabt haben, und gerade bei den älteren Patienten haben wir dann alle TNFs durch, wir haben unter anderem auch schon die Interleukin17-Inhibitoren durch. Da gibt es dann durchaus die Möglichkeit, dass wir den Patienten die JAK-Inhibitoren auch in einer Risikokonstellation nach vorangegangener Aufklärung empfehlen und die Therapie dann starten. Das ist also keine absolute Kontraindikation. Es als Firstline-Therapie einem Patienten mit einem Risikofaktor zu empfehlen, würde man sich schwertun; das würde man so nicht machen.

Zum Klasseneffekt würde ich mich jetzt weniger stark äußern, weil ich weder Studiendaten detailliert als Vergleich noch Routinedaten im Vergleich darstellen kann, um da eine wirklich aus der Versorgungsrealität getriebene Antwort geben zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Kiltz. – Herr Rascher.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Die Position der AkdÄ ist Folgendes: Es ist sehr schade, dass wir keine Daten zum Zusatznutzen haben. Wir haben aber potenziell einen Zusatzschaden. Es gibt zwei Rote-Hand-Briefe: Zum einen geht es um schwerwiegende Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Malignome, zum anderen – das betrifft die alten Leute – um schwerwiegende thromboembolische Komplikationen wie Lungenödeme. Wenn man an einen Substanzeffekt denkt, ist das theoretische Risiko vorhanden – wir haben keine Daten –, dass wir da neuartige Nebenwirkungen haben, die wir mit den anderen vergleichbaren Substanzen oder anderen Substanzen, die wir bei AS einsetzen, nicht haben. Das ist sicherlich etwas, was wir abwarten müssen. Die Patienten müssen zudem sehr gut monitoriert werden, und diese Nebenwirkungen müssen auch entsprechend gemeldet werden, wenn sie denn auftreten.

Es ist schon so, dass wir das nicht so darstellen können: Das sind jüngere Leute, da kommt das nicht vor. – Ich glaube schon, dass das Risiko nicht hoch ist, aber auf jeden Fall vorhanden ist – ich muss mich der Kollegin anschließen, die eben gesagt hat, wir müssten Patienten aufklären –, dass wir mit dieser Substanz ein neues Therapieprinzip haben, aber auch potenziell schwerwiegende neue Nebenwirkungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Rascher. – Jetzt habe ich eine Wortmeldung von Herrn Klaus vom pU.

Herr Dr. Klaus (Pfizer): Da gerade ein potenzieller Schaden angesprochen wurde, möchte ich dem noch einmal entgegensetzen, dass wir tatsächlich entsprechende Einschränkungen in der Fachinformation haben. Das heißt, entsprechend der Fachinformation sollte es eben bei Patienten über 65 Jahren oder mit einem bestimmten Risikoprofil nur dann gegeben werden, wenn es keine anderen Alternativen gibt.

Anders herum wissen wir aber auch aus den sehr umfangreichen Studienprogrammen von Tofacitinib in den verschiedenen Indikationen, dass wir bei sehr vielen Patienten, die eben diese Risikokonstellation nicht aufweisen, das Medikament tatsächlich gut einsetzen können.

Insgesamt wollte ich hier noch einmal unterstreichen, dass wir in Bezug auf Tofacitinib bereits einen sehr großen Erfahrungsschatz zur Anwendung besitzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Klaus. – Dann bitte ich um Fragen der Bänke oder der Patientenvertretung oder des IQWiG, sofern es solche gibt. Es ist eigentlich alles diskutiert worden. – Ich sehe keine Fragen. Das ist ja auch klar: Der entscheidende Punkt war ja Klasseneffekt/Risikoprofil. – Herr Rascher, bitte.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Ich habe noch eine kurze Anmerkung. – Wir haben ja sehr, sehr viele Medikamente, um rheumatische Krankheiten zu behandeln. Wir als Ärzte haben leider wenig Daten zum Vergleich dieser Medikamente, dazu, wann man welches Medikament einsetzt, und zur Differenzialindikation. Das ist eigentlich schade; das könnte man ja wirklich in den Studien machen, und die fehlen einfach in Deutschland. Es wird immer wieder geändert, neue Substanzen kommen auf, und für die behandelnden Ärzte ist es weniger evidenzbasiert, als es eigentlich sein sollte.

Wenn es – das ist eigentlich bekannt und ist auch schon gesagt worden – um die Nutzenbewertung in Bezug auf solche chronischen Erkrankungen geht, wie es die AS ist, dann muss man eine Studiendauer von mindestens 24 Monaten ansetzen. Warum macht man dann Studien mit 16 Wochen? Das reicht für eine wirklich gute evidenzbasierte Medizin einfach nicht aus. – Das ist ein Statement, das ich noch anbringen wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Rascher. – Frau Dr. Kiltz hat sich noch gemeldet.

Ich will Sie an der Stelle nur trösten oder in Ihrer Betrübnis dann jedenfalls insoweit ein Stück weit besänftigen, als dass Sie damit in diesem Anwendungsgebiet nicht allein stehen. Wir hatten vorhin eine Anhörung Colitis ulcerosa. Das ist ja nun auch eine ganz üble chronische Erkrankung, die Menschen über ein Leben lang in übelster Art und Weise quält, wo wir ähnliche Phänomene haben: Wir haben mittlerweile eine Vielzahl von Wirkstoffen, die angewendet werden. Wir haben aber immer Vergleiche versus Placebo, sodass Sie eigentlich auf der Basis von Studiendaten die unterschiedlichen Wirkstoffe untereinander gar nicht vergleichen können, sondern was Sie haben, ist Real-World-Evidenz, ärztliche Erfahrung, das, was sich in Leitlinien widerspiegelt.

Also, vor diesem Hintergrund ist das, was Sie hier beschreiben, etwas, was wir bei der letzten Anhörung eben auch diskutiert haben. Da hatten wir eben auch Placebo im Vergleichsarm. Dann kann man sagen: „Ja, ist schön.“ – Wir nehmen das zur Kenntnis. Aber das nur, damit Sie nicht ganz allein sind, Herr Professor Rascher; vielmehr haben wir das an anderen Stellen auch. – Frau Dr. Kiltz, bitte.

Frau Dr. Kiltz (DGRh): Ich wollte noch einmal bekräftigen, welchen Vorteil die JAK-Inhibitoren in der Behandlung der AS aufweisen. Bei dieser Form der entzündlich rheumatischen Erkrankung ist es gerade nicht so, dass wir viele Alternativen zur Verfügung haben. Im Prinzip haben wir damit jetzt nur drei Wirkstoffgruppen und sind deswegen in der klinischen Routine durchaus froh, gerade auch Patienten mit einer Spritzenphobie eine orale Alternative geben zu können. Ich unterstütze aber ganz ausdrücklich, dass wir Head-to-Head-Vergleiche auch mit einer längeren Laufzeit und mit anderen Endpunkten, zum Beispiel radiologische Progression, benötigen, um dann eine noch detailliertere Einsicht zu haben. – Das war mehr als Statement gedacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Kiltz. – Ich schaue noch einmal: Keine weiteren Fragen. – Dann gebe ich Herrn Leverkus oder einem sonst frei zu wählenden Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers noch einmal das Wort, um ein Schlusswort zu sprechen. – Wer macht das? – Bitte, Herr Leverkus.

Herr Leverkus (Pfizer): Ich darf hier noch einmal zu den placebokontrollierten Studien ergänzen. Man muss natürlich auch sehen, dass für eine Zulassung eine placebokontrollierte Studie einfacher ist als eine Head-to-head-Studie. Bei einer Head-to-Head-Studie haben Sie

das Problem, dass Sie da häufig eine Nichtunterlegenheit nachweisen müssen, um im Zulassungsprozess die Zulassung zu erlangen. Und jeder, der sich schon einmal damit beschäftigt hat, weiß, dass Unterlegenheitsstudien technisch relativ schwieriger zu machen sind, weil es im Prinzip auch darum geht, dass man den Nichtunterlegenheitsbereich bestimmen muss. Dazu gibt es einige ICH-Guidelines; aber das ist auch nicht so ohne. Aber das sei nur einmal am Rande bemerkt.

Vielen Dank für die Diskussion und die interessanten Fragen. Wir hoffen, dass wir Ihre Fragen beantworten konnten. Die Zulassungsstudie zeigt den Nutzen von Tofacitinib in der AS. Die Population beinhaltet sowohl Biologika-naive als auch Biologika-erfahrene Patienten. Unter Tofacitinib kam es rasch zu einer deutlichen und anhaltenden Besserung der Krankheitsaktivität. Außerdem zeigten sich eine relevante Verbesserung der patientenberichteten Endpunkte, nämlich der Lebensqualität, der körperlichen Funktionsfähigkeit, der Beweglichkeit sowie von Schmerz, Fatigue und allgemeinem Wohlbefinden.

Aus unserer Sicht ist für Tofacitinib in der AS Folgendes wichtig: Tofacitinib ist wirksam und sicher. Tofacitinib bedeutet durch die orale Gabe einen Vorteil für den Patienten. Tofacitinib ist eine weitere Therapieoption für diese Patienten, und Tofacitinib hat einen schnelleren Wirkeintritt. Signifikante Verbesserungen sieht man schon nach zwei Wochen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Leverkus, für diese Zusammenfassung. – Nur zu Ihrer Vorbemerkung zu dieser Zusammenfassung: Es ist klar, die Nichtunterlegenheit ist schwerer zu organisieren und vom Studiendesign her nachzuweisen als ein Vergleich einfach gegenüber Placebo. Unser Job ist ja aber eben, nicht einfach zur Kenntnis zu nehmen, denn da unterliegen wir der Bindungswirkung der EMA-Entscheidung, dass der Wirkstoff wirksam ist, sondern wir müssen halt sagen:

(Herr Leverkus (Pfizer): Nein, nein, das verstehe ich!)

Ist er wirksamer als andere oder gibt es eine Wirksamkeit, die möglicherweise durch höhere Schadenspotenziale auch wieder ein Stück weit kompensiert wird? – Vor diesem Hintergrund ist das, was in der Zulassung einfacher ist, bei uns üblicherweise dann das Problem. Dies sage ich nur, damit wir eben sehen, dass wir hier über die Zulassung hinaus eine Mehrwertbetrachtung anzustellen haben.

Herzlichen Dank dafür, dass Sie uns unsere Fragen beantwortet haben. Der Dank geht insbesondere an Frau Kiltz und Herrn Rascher, die uns hier eben auch durch ihre Stellungnahmen noch zusätzliche Informationen gegeben und heute Fragen beantwortet haben.

Damit ist diese Anhörung beendet. Herzlichen Dank. – Die Sitzung ist geschlossen.

Schluss der Anhörung: 14:38 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: Tofacitinib

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

Tofacitinib

[ankylosierende Spondylitis (AS) (=röntgenologische axiale Spondyloarthritis (r-axSpA))]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

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

nicht angezeigt

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

Beschlüsse zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

- Secukinumab vom 02. Juni 2016 in der Teilindikation (a) AS
- Ixekizumab vom 21. Januar 2021
- *Upadacitinib, Beschlussfassung am 25. Juli 2021*

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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

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

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>Cosentyx ist angezeigt für die Behandlung der aktiven nicht-röntgenologischen axialen Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), bei Erwachsenen, die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben. [Stand FI: 08/2020]</p>
<p>Ixekizumab L04AC13 Taltz®</p>	<p><i>Ankylosierende Spondylitis (Röntgenologische axiale Spondyloarthritis)</i> Taltz ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.</p> <p><i>Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis</i> Taltz ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, nachgewiesen durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben. [Stand FI: 01/2021]</p>
<p>Upadacitinib L04AA44 Rinvoq®</p>	<p><i>Ankylosierende Spondylitis</i> RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. [Stand FI: 01/2021]</p>
Glukokortikoide	
<p>Prednisolon H02AB06 generisch</p>	<ul style="list-style-type: none"> • andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: – Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a) (Prednisolon acis FI, Stand 05/2014)
<p>Prednison H02AB07 generisch</p>	<p>Andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können:</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	– Spondylarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a) (Prednison acis FI, Stand 05/2014)
Triamcinolon H02AB08 Volon®	Andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: Spondylarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke, Arthritis psoriatica, enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität);
Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAID/ NSAR) z. B.	
Indometacin M01AB01 generisch	– Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen (Indomet-ratiopharm® FI, Stand 05/2013)
Ibuprofen M01AE01 generisch	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei – akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) – chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthritits) – Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen (Ibuprofen AbZ FI, Stand 01/2014)
Naproxen M01AE02 generisch	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei – akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall); – chronischen Arthritiden, insbesondere rheumatoider Arthritis/chronischer Polyarthritits; – Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen; (Naproxen acis FI, Stand 08/2014)
Acemetacin M01AB11 generisch	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei – akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall), – chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthritits), – Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen, (Acemetacin Heumann FI, Stand 04/2015)
Etoricoxib M01 AH 05 generisch	Etoricoxib Mylan ist angezeigt bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren zur Behandlung von Symptomen bei Reizzuständen degenerativer und entzündlicher Gelenkerkrankungen (Arthrose und rheumatoide Arthritis), Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) sowie von Schmerzen und Entzündungszeichen bei akuter Gichtarthritis. (Stand FI 01/2020)
Celecoxib	Celecoxib Mylan wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Symptomen bei Reizzuständen degenerativer Gelenkerkrankungen

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

M01 AH 01
Generisch

(aktivierte Arthrosen), chronischer Polyarthritis (rheumatoide Arthritis) und Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew).
(Stand FI 01/2020)

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: Tofacitinib

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 11. Mai 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	6
2 Systematische Recherche.....	6
3 Ergebnisse.....	7
3.1 G-BA-Beschlüsse / IQWiG-Berichte	7
3.2 Cochrane Reviews.....	9
3.3 Systematische Reviews	9
3.4 Leitlinien.....	25
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	64
Referenzen	66
Anhang	68

Abkürzungsverzeichnis

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

GDG	Guideline Development Group
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GP	General Practitioner
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HLA	Humanes Leukozytenantigen
IBD	Inflammatory Bowel Disease
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IL	Interleukin
IXE	Ixekizumab
LEF	Leflunomid
LoE	Level of Evidence
MC	Multicenter
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MDA	Minimal Disease Activity
MRI	Magnetic Resonance Imaging
mSASSS	modified Stoke AS Spine Score
MTX	Methotrexat
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
nr-axSpA	Nicht-radiographische axiale Spondyloarthritis
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
OR	Odds Ratio
OSM	oral small molecule
PAM	Pamidronat
PDE4i	Phosphodiesterase-4-Inhibitor
PRO	Patient-Reported Outcome
QW	Once a Week
RCT	Randomised Controlled Trial
SAA	Spondylitis Association of America
SC	Single center
SEC	Secukinumab
SER	Spanisch Society of Rheumatology
SGB	Sozialgesetzbuch

SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SIJ	Sacroiliac Joint
SJC	Swollen Joint Count
SLR	Systematic Literature Review
SoR	Strength of recommendation
SPARTAN	Spondyloarthritis Reseach and Treatment Network
SSZ	Sulfasalazin
THL	Thalidomid
TJC	Tender Joint Count
TNF	Tumornekrosefaktor
TNFi	Tumornekrosefaktor-Inhibitor
TOF	Tofacitinib
TRIP	Turn Research into Practice Database
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *ankylosierende Spondylitis* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 19.04.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 755 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 17 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse / IQWiG-Berichte

G-BA, 2021 [6]

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Axiale Spondyloarthritis) vom 21. Januar 2021

Anwendungsgebiet

Axiale Spondyloarthritis

Ankylosierende Spondylitis, röntgenologische axiale Spondyloarthritis

Taltz ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis

Taltz ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, nachgewiesen durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a1) Erwachsene Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben

ein TNF-alpha-Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab)

a2) Erwachsene Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt

der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF-alpha-Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL17-Inhibitor (Secukinumab)

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

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

a) und b): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [7].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab (neues Anwendungsgebiet) vom 02. Juni 2016

Anwendungsgebiet

Ankylosierende Spondylitis (AS; Morbus Bechterew)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.3 Systematische Reviews

Deodhar A et al., 2020 [3].

A systematic review and network meta-analysis of current and investigational treatments for active ankylosing spondylitis.

Fragestellung

To compare the relative efficacy of current and investigational biologic and oral small molecule (OSM) treatments for active ankylosing spondylitis (AS).

Methodik

Population:

adult patients with active AS

Intervention und Komparator:

adalimumab (ADA), apremilast (APR), certolizumab pegol (CZP), etanercept (ETN), filgotinib, infliximab (IFX), ixekizumab, GOL (both IV and subcutaneous (SC) formulations), placebo (PBO), risankizumab, secukinumab (SEC), tofacitinib, and ustekinumab

Endpunkte:

- improvement of $\geq 20\%$ in the Assessment of Spondyloarthritis International Society Criteria (ASAS20),
- change in Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), and
- change in C-reactive protein (CRP) at weeks 12 to 16.

Recherche/Suchzeitraum:

- OVID MEDLINE, including Epub Ahead of Print, In-Process and Other Non-Indexed Citations, Embase, and the CENTRAL Database of the Cochrane Library (Wiley version) until November 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane RoB

NMA-spezifische Angaben:

- Bayesian NMAs were conducted for ASAS20 response, change from baseline in BASFI, and change from baseline in CRP using a random effects (RE) model.
- Under the Cumulative Ranking curve (SUCRA) values, reported as percentages, were calculated to reflect the relative probability of an intervention being among the best options.
- Each NMA was performed in accordance with the methodology recommended by the National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

30 RCTs included (n=6711 patients)

Charakteristika der Population:

siehe Anhang (Tabelle 1)

- The mean age of patients ranged from 27.4 to 48.0 years and the mean disease duration ranged from 5.2 to 23.0 years. The proportion of male patients ranged from 52.6 to 100% and the proportion of HLA-B27-positive patients ranged from 65.0 to 97.4%. Mean baseline scores for Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) ranged from 4.4 to 7.6 cm, for BASFI ranged from 3.2 to 7.4 cm, and for CRP ranged [23] from 6.2 to 32.0 mg/l. Of the 30 studies, 23 allowed concomitant use of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs), four prohibited concomitant use, and three did not report this information.

Qualität der Studien:

APPENDIX-S4. RISK-OF-BIAS-ASSESSMENT¶

Study¶	Random-sequence-generation¶	Allocation-concealment¶	Blinding-of-participants-and-personnel¶	Blinding-of-outcomes-assessed¶	Incomplete-outcome-data¶	Selective-reporting¶
Deodhar-2018-(GO-ALIVE)*¶	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Inman-2008*¶	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Bao-2014*¶	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Braun-2002¶	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
van-der-Heijde-2005-(ASSERT)¶	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
van-der-Heijde-2006-(A)*¶	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Maksymowych-2008*¶	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Hu-2012¶	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Huang-2014¶	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Landewe-2014*¶	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Gorman-2002¶	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Davis-2003¶	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Calin-2004¶	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
van-der-Heijde-2006-(B)¶	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Barkham-2010¶	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Baeten-2018¶	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Deodhar-2018--3001-(Study-1--naive-to-anti-TNF)¶	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Deodhar-2018--3002-(Study-2--refractory-to-anti-TNF)¶	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
van-der-Heijde-2018-(COAST-V)¶	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Deodhar-2018¶	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Deodhar-2016-(MEASURE-1)*¶	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Marzo-Ortega-2017-(MEASURE-2)*¶	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Pavelka-2017-(MEASURE-3)*¶	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Kivitz-2018-(MEASURE-4)¶	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
van-der-Heijde-2018-(TORTUGA)¶	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
van-der-Heijde-2017¶	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Pathan-2012¶	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗
Unpublished-(NCT01583374)**¶	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗

Key: ⊗ low risk of bias; ⊗ unclear risk of bias; ⊗ high risk of bias.¶

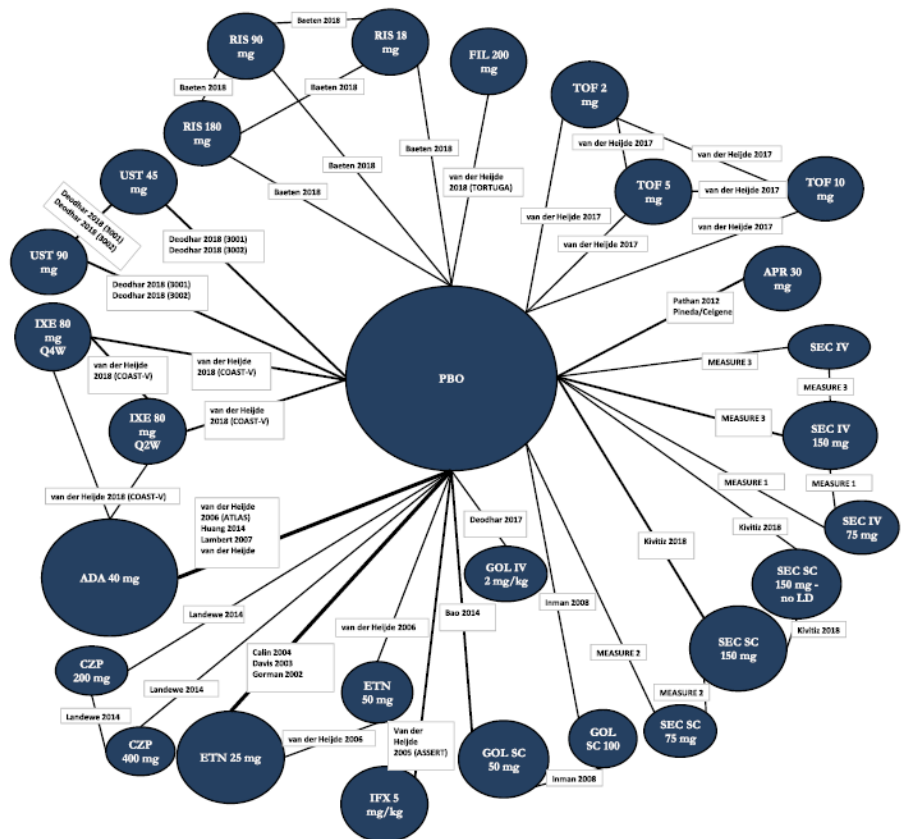
*Crossover was allowed in these studies. However, the results used in this analysis were obtained before crossover and thus were not biased by the study design.¶

Studienergebnisse:

1) Attainment of ASAS20 response

- n=26 studies included in the comparison of ASAS20 at weeks 12 and 16
- Tofacitinib 5 mg had superior ASAS20 response compared to GOL IV 2 mg/kg and TOF 10 mg, and both TOF 5 mg and GOL IV 2 mg/kg were superior to TOF 2 mg, PBO, RIS 90 mg, SEC SC 75 mg, UST 90 mg, RIS 180 mg, APR 30 mg, and UST 45 mg (Fig. 2).
- Tofacitinib 5 mg and GOL IV 2 mg/kg were of greater or equal efficacy compared to the other treatments. Rankings based on SUCRA values for ASAS20 response were highest for TOF 5 mg (93%), GOL IV 2 mg/kg (90%), and FIL 200 mg (86%).

Fig. 1 Evidence network for ASAS20 NMA. Each intervention is represented by a node and randomized comparisons are shown as links between the nodes. The size of each node represents the number of patients randomized to each treatment, and the width of connections is reflective of number of RCTs. Abbreviations: ADA, adalimumab; APR, apremilast; ASAS20, improvement of $\geq 20\%$ in the Assessment of Spondyloarthritis International Society Criteria; CZP, certolizumab pegol; ETN, etanercept; FIL, filgotinib; GOL, golimumab; IFX, infliximab; IV, intravenous; IXE, ixekizumab; LD, loading dose; NMA, network meta-analysis; PBO, placebo; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks; RIS, risankizumab; TOF, tofacitinib; SC, subcutaneous; SEC, secukinumab; UST, ustekinumab



Credible interval includes 1 Yes No

TOF 5 mg	GOL W 2	HL 200 mg	ETN 50 mg	ETN 100 mg	ETN 150 mg	ETN 200 mg	ETN 300 mg	ETN 400 mg	ADA 40 mg	SEC W 150	SEC W 175	SEC W 200	SEC W 225	SEC W 250	SEC W 275	SEC W 300	SEC W 325	SEC W 350	SEC W 375	SEC W 400	SEC W 425	SEC W 450	SEC W 475	SEC W 500	SEC W 525	SEC W 550	SEC W 575	SEC W 600	SEC W 625	SEC W 650	SEC W 675	SEC W 700	SEC W 725	SEC W 750	SEC W 775	SEC W 800	SEC W 825	SEC W 850	SEC W 875	SEC W 900	SEC W 925	SEC W 950	SEC W 975	SEC W 1000	SEC W 1025	SEC W 1050	SEC W 1075	SEC W 1100	SEC W 1125	SEC W 1150	SEC W 1175	SEC W 1200	SEC W 1225	SEC W 1250	SEC W 1275	SEC W 1300	SEC W 1325	SEC W 1350	SEC W 1375	SEC W 1400	SEC W 1425	SEC W 1450	SEC W 1475	SEC W 1500	SEC W 1525	SEC W 1550	SEC W 1575	SEC W 1600	SEC W 1625	SEC W 1650	SEC W 1675	SEC W 1700	SEC W 1725	SEC W 1750	SEC W 1775	SEC W 1800	SEC W 1825	SEC W 1850	SEC W 1875	SEC W 1900	SEC W 1925	SEC W 1950	SEC W 1975	SEC W 2000	SEC W 2025	SEC W 2050	SEC W 2075	SEC W 2100	SEC W 2125	SEC W 2150	SEC W 2175	SEC W 2200	SEC W 2225	SEC W 2250	SEC W 2275	SEC W 2300	SEC W 2325	SEC W 2350	SEC W 2375	SEC W 2400	SEC W 2425	SEC W 2450	SEC W 2475	SEC W 2500	SEC W 2525	SEC W 2550	SEC W 2575	SEC W 2600	SEC W 2625	SEC W 2650	SEC W 2675	SEC W 2700	SEC W 2725	SEC W 2750	SEC W 2775	SEC W 2800	SEC W 2825	SEC W 2850	SEC W 2875	SEC W 2900	SEC W 2925	SEC W 2950	SEC W 2975	SEC W 3000	SEC W 3025	SEC W 3050	SEC W 3075	SEC W 3100	SEC W 3125	SEC W 3150	SEC W 3175	SEC W 3200	SEC W 3225	SEC W 3250	SEC W 3275	SEC W 3300	SEC W 3325	SEC W 3350	SEC W 3375	SEC W 3400	SEC W 3425	SEC W 3450	SEC W 3475	SEC W 3500	SEC W 3525	SEC W 3550	SEC W 3575	SEC W 3600	SEC W 3625	SEC W 3650	SEC W 3675	SEC W 3700	SEC W 3725	SEC W 3750	SEC W 3775	SEC W 3800	SEC W 3825	SEC W 3850	SEC W 3875	SEC W 3900	SEC W 3925	SEC W 3950	SEC W 3975	SEC W 4000	SEC W 4025	SEC W 4050	SEC W 4075	SEC W 4100	SEC W 4125	SEC W 4150	SEC W 4175	SEC W 4200	SEC W 4225	SEC W 4250	SEC W 4275	SEC W 4300	SEC W 4325	SEC W 4350	SEC W 4375	SEC W 4400	SEC W 4425	SEC W 4450	SEC W 4475	SEC W 4500	SEC W 4525	SEC W 4550	SEC W 4575	SEC W 4600	SEC W 4625	SEC W 4650	SEC W 4675	SEC W 4700	SEC W 4725	SEC W 4750	SEC W 4775	SEC W 4800	SEC W 4825	SEC W 4850	SEC W 4875	SEC W 4900	SEC W 4925	SEC W 4950	SEC W 4975	SEC W 5000	SEC W 5025	SEC W 5050	SEC W 5075	SEC W 5100	SEC W 5125	SEC W 5150	SEC W 5175	SEC W 5200	SEC W 5225	SEC W 5250	SEC W 5275	SEC W 5300	SEC W 5325	SEC W 5350	SEC W 5375	SEC W 5400	SEC W 5425	SEC W 5450	SEC W 5475	SEC W 5500	SEC W 5525	SEC W 5550	SEC W 5575	SEC W 5600	SEC W 5625	SEC W 5650	SEC W 5675	SEC W 5700	SEC W 5725	SEC W 5750	SEC W 5775	SEC W 5800	SEC W 5825	SEC W 5850	SEC W 5875	SEC W 5900	SEC W 5925	SEC W 5950	SEC W 5975	SEC W 6000	SEC W 6025	SEC W 6050	SEC W 6075	SEC W 6100	SEC W 6125	SEC W 6150	SEC W 6175	SEC W 6200	SEC W 6225	SEC W 6250	SEC W 6275	SEC W 6300	SEC W 6325	SEC W 6350	SEC W 6375	SEC W 6400	SEC W 6425	SEC W 6450	SEC W 6475	SEC W 6500	SEC W 6525	SEC W 6550	SEC W 6575	SEC W 6600	SEC W 6625	SEC W 6650	SEC W 6675	SEC W 6700	SEC W 6725	SEC W 6750	SEC W 6775	SEC W 6800	SEC W 6825	SEC W 6850	SEC W 6875	SEC W 6900	SEC W 6925	SEC W 6950	SEC W 6975	SEC W 7000	SEC W 7025	SEC W 7050	SEC W 7075	SEC W 7100	SEC W 7125	SEC W 7150	SEC W 7175	SEC W 7200	SEC W 7225	SEC W 7250	SEC W 7275	SEC W 7300	SEC W 7325	SEC W 7350	SEC W 7375	SEC W 7400	SEC W 7425	SEC W 7450	SEC W 7475	SEC W 7500	SEC W 7525	SEC W 7550	SEC W 7575	SEC W 7600	SEC W 7625	SEC W 7650	SEC W 7675	SEC W 7700	SEC W 7725	SEC W 7750	SEC W 7775	SEC W 7800	SEC W 7825	SEC W 7850	SEC W 7875	SEC W 7900	SEC W 7925	SEC W 7950	SEC W 7975	SEC W 8000	SEC W 8025	SEC W 8050	SEC W 8075	SEC W 8100	SEC W 8125	SEC W 8150	SEC W 8175	SEC W 8200	SEC W 8225	SEC W 8250	SEC W 8275	SEC W 8300	SEC W 8325	SEC W 8350	SEC W 8375	SEC W 8400	SEC W 8425	SEC W 8450	SEC W 8475	SEC W 8500	SEC W 8525	SEC W 8550	SEC W 8575	SEC W 8600	SEC W 8625	SEC W 8650	SEC W 8675	SEC W 8700	SEC W 8725	SEC W 8750	SEC W 8775	SEC W 8800	SEC W 8825	SEC W 8850	SEC W 8875	SEC W 8900	SEC W 8925	SEC W 8950	SEC W 8975	SEC W 9000	SEC W 9025	SEC W 9050	SEC W 9075	SEC W 9100	SEC W 9125	SEC W 9150	SEC W 9175	SEC W 9200	SEC W 9225	SEC W 9250	SEC W 9275	SEC W 9300	SEC W 9325	SEC W 9350	SEC W 9375	SEC W 9400	SEC W 9425	SEC W 9450	SEC W 9475	SEC W 9500	SEC W 9525	SEC W 9550	SEC W 9575	SEC W 9600	SEC W 9625	SEC W 9650	SEC W 9675	SEC W 9700	SEC W 9725	SEC W 9750	SEC W 9775	SEC W 9800	SEC W 9825	SEC W 9850	SEC W 9875	SEC W 9900	SEC W 9925	SEC W 9950	SEC W 9975	SEC W 10000																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
0.34	0.42	0.51	0.61	0.72	0.83	0.94	1.05	1.16	1.27	1.38	1.49	1.60	1.71	1.82	1.93	2.04	2.15	2.26	2.37	2.48	2.59	2.70	2.81	2.92	3.03	3.14	3.25	3.36	3.47	3.58	3.69	3.80	3.91	4.02	4.13	4.24	4.35	4.46	4.57	4.68	4.79	4.90	5.01	5.12	5.23	5.34	5.45	5.56	5.67	5.78	5.89	6.00	6.11	6.22	6.33	6.44	6.55	6.66	6.77	6.88	6.99	7.10	7.21	7.32	7.43	7.54	7.65	7.76	7.87	7.98	8.09	8.20	8.31	8.42	8.53	8.64	8.75	8.86	8.97	9.08	9.19	9.30	9.41	9.52	9.63	9.74	9.85	9.96	10.07	10.18	10.29	10.40	10.51	10.62	10.73	10.84	10.95	11.06	11.17	11.28	11.39	11.50	11.61	11.72	11.83	11.94	12.05	12.16	12.27	12.38	12.49	12.60	12.71	12.82	12.93	13.04	13.15	13.26	13.37	13.48	13.59	13.70	13.81	13.92	14.03	14.14	14.25	14.36	14.47	14.58	14.69	14.80	14.91	15.02	15.13	15.24	15.35	15.46	15.57	15.68	15.79	15.90	16.01	16.12	16.23	16.34	16.45	16.56	16.67	16.78	16.89	17.00	17.11	17.22	17.33	17.44	17.55	17.66	17.77	17.88	17.99	18.10	18.21	18.32	18.43	18.54	18.65	18.76	18.87	18.98	19.09	19.20	19.31	19.42	19.53	19.64	19.75	19.86	19.97	20.08	20.19	20.30	20.41	20.52	20.63	20.74	20.85	20.96	21.07	21.18	21.29	21.40	21.51	21.62	21.73	21.84	21.95	22.06	22.17	22.28	22.39	22.50	22.61	22.72	22.83	22.94	23.05	23.16	23.27	23.38	23.49	23.60	23.71	23.82	23.93	24.04	24.15	24.26	24.37	24.48	24.59	24.70	24.81	24.92	25.03	25.14	25.25	25.36	25.47	25.58	25.69	25.80	25.91	26.02	26.13	26.24	26.35	26.46	26.57	26.68	26.79	26.90	27.01	27.12	27.23	27.34	27.45	27.56	27.67	27.78	27.89	28.00	28.11	28.22	28.33	28.44	28.55	28.66	28.77	28.88	28.99	29.10	29.21	29.32	29.43	29.54	29.65	29.76	29.87	29.98	30.09	30.20	30.31	30.42	30.53	30.64	30.75	30.86	30.97	31.08	31.19	31.30	31.41	31.52	31.63	31.74	31.85	31.96	32.07	32.18	32.29	32.40	32.51	32.62	32.73	32.84	32.95	33.06	33.17	33.28	33.39	33.50	33.61	33.72	33.83	33.94	34.05	34.16	34.27	34.38	34.49	34.60	34.71	34.82	34.93	35.04	35.15	35.26	35.37	35.48	35.59	35.70	35.81	35.92	36.03	36.14	36.25	36.36	36.47	36.58	36.69	36.80	36.91	37.02	37.13	37.24	37.35	37.46	37.57	37.68	37.79	37.90	38.01	38.12	38.23	38.34	38.45	38.56	38.67	38.78	38.89	39.00	39.11	39.22	39.33	39.44	39.55	39.66	39.77	39.88	39.99	40.10	40.21	40.32	40.43	40.54	40.65	40.76	40.87	40.98	41.09	41.20	41.31	41.42	41.53	41.64	41.75	41.86	41.97	42.08	42.19	42.30	42.41	42.52	42.63	42.74	42.85	42.96	43.07	43.18	43.29	43.40	43.51	43.62	43.73	43.84	43.95	44.06	44.17	44.28	44.39	44.50	44.61	44.72	44.83	44.94	45.05	45.16	45.27	45.38	45.49	45.60	45.71	45.82	45.93	46.04	46.15	46.26	46.37	46.48	46.59	46.70	46.81	46.92	47.03	47.14	47.25	47.36	47.47	47.58	47.69	47.80	47.91	48.02	48.13	48.24	48.35	48.46	48.57	48.68	48.79	48.90	49.01	49.12	49.23	49.34	49.45	49.56	49.67	49.78	49.89	50.00	50.11	50.22	50.33	50.44	50.55	50.66	50.77	50.88	50.99	51.10	51.21	51.32	51.43	51.54	51.65	51.76	51.87	51.98	52.09	52.20	52.31	52.42	52.53	52.64	52.75	52.86	52.97	53.08	53.19	53.30	53.41	53.52	53.63	53.74	53.85	53.96	54.07	54.18	54.29	54.40	54.51	54.62	54.73	54.84	54.95	55.06	55.17	55.28	55.39	55.50	55.61	55.72	55.83	55.94	56.05	56.16	56.27	56.38	56.49	56.60	56.71	56.82	56.93	57.04	57.15	57.26	57.37	57.48	57.59	57.70	57.81	57.92	58.03	58.14	58.25	58.36	58.47	58.58	58.69	58.80	58.91	59.02	59.13	59.24	59.35	59.46	59.57	59.68	59.79	59.90	60.01	60.12	60.23	60.34	60.45	60.56	60.67	60.78	60.89	61.00	61.11	61.22	61.33	61.44	61.55	61.66	61.77	61.88	61.99	62.10	62.21	62.32	62.43	62.54	62.65	62.76	62.87	62.98	63.09	63.20	63.31	63.42	63.53	63.64	63.75	63.86	63.97	64.08	64.19	64.30	64.41	64.52	64.63	64.74	64.85	64.96	65.07	65.18	65.29	65.40	65.51	65.62	65.73	65.84	65.95	66.06	66.17	66.28	66.39	66.50	66.61	66.72	66.83	66.94	67.05	67.16	67.27	67.38	67.49	67.60	67.71	67.82	67.93	68.04	68.15	68.26	68.37	68.48	68.59	68.70	68.81	68.92	69.03	69.14	69.25	69.36	69.47	69.58	69.69	69.80	69.91	70.02	70.13	70.24	70.35	70.46	70.57	70.68	70.79	70.90	71.01	71.12	71.23	71.34	71.45	71.56	71.67	71.78	71.89	72.00	72.11	72.22	72.33	72.44	72.55	72.66	72.77	72.88	72.99	73.10	73.21	73.32	73.43	73.54	73.65	73.76	73.87	73.98	74.09	74.20	74.31	74.42	74.53	74.64	74.75	74.86	74.97	75.08	75.19	75.30	75.41	75.52	75.63	75.74	75.85	75.96	76.07	76.18	76.29	76.40	76.51	76.62	76.73	76.84	76.95	77.06	77.17	77.28	77.39	77.50	77.61	77.72

2) Change from baseline in BASFI

- N= 23 studies included in the comparison of the change from baseline in BASFI at weeks 12 to 16
- Golimumab IV 2 mg/kg was ranked highest among all treatments, followed by IFX 5 mg/kg. Both interventions had superior reductions from baseline for BASFI compared to PBO and UST 45 mg, and IFX 5 mg/kg was also superior to UST 90 mg (Fig. 3).
- SUCRA values for the change from baseline in BASFI were highest for GOL IV 2 mg/kg (81%), IFX 5 mg/kg (80%), and GOL SC 100 mg (69%).

3) Change from baseline in CRP

- N=19 studies included in the comparison of the change from baseline in CRP at weeks 12 to 16
- Infliximab 5 mg/kg was ranked highest among all treatments, followed by GOL IV 2 mg/kg. Infliximab 5 mg/kg showed superior reduction from baseline in CRP compared to UST 90 mg, UST 45 mg, and PBO and GOL IV 2 mg/kg was superior to PBO (Fig. 4).
- SUCRA values for the change in CRP NMA were highest for IFX 5 mg/kg (90%), GOL IV 2 mg/kg (82%), and IXE 80 mg Q4W (76%).

Fazit der Autoren

Results of the best-fitting model for each network showed that TOF 5 mg and GOL IV 2 mg/kg were the two top-ranked treatments for ASAS20 response, GOL IV 2 mg/kg and IFX 5 mg/kg were the two top-ranked treatments for change from baseline in BASFI, and IFX 5 mg/kg and GOL IV 2 mg/kg were the two top-ranked treatment for change from baseline in CRP.

Fan M et al., 2020 [5].

Indirect comparison of NSAIDs for ankylosing spondylitis: Network meta-analysis of randomized, double-blinded, controlled trials.

Fragestellung

to assess the efficacy and safety of NSAIDs in the treatment of AS

Methodik

Population:

patients with active AS

Intervention und Komparator:

Comparisons between different NSAIDs or of an NSAID with placebo

Endpunkte:

- primary efficacy endpoints:
 - mean change in total pain score
 - patients' global assessment of disease activity (PGA)
 - BASFI
- secondary efficacy endpoints:
 - Proportions of patients reaching the Assessment in Ankylosing Spondylitis 20 improvement criteria (ASAS20) defined as an improvement of $\geq 20\%$ and absolute improvement of ≥ 10 units (0-100 mm VAS) from baseline in at least 3 of the following 4 domains: PGA, total back pain, BASFI and inflammation/morning stiffness, without any worsening of $\geq 20\%$ and 10 units in the remaining domain
- Safety endpoints: total AEs, GI events (defined as any abdominal complaints), withdrawals due to AEs, serious AEs during the study

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, the Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure and WanFang databases up to August 12, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane RoB

NMA-spezifische Angaben:

- Indirect comparisons were performed using a random-effects Bayesian network meta-analysis

- For continuous data, the MDs were reported from the median of the posterior distribution with the accompanying 95% credible intervals (CrIs). For dichotomous data, the odds ratios (ORs) with the 95% CrIs were presented.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

N=9 double-blinded RCTs

Charakteristika der Population:

Table 1. Major characteristics of the trials included.

First author (year)	Interventions	Study duration (weeks)	Patients			Pain score at baseline (mm)	PGA at baseline (mm)	BASFI at baseline (mm)	(Refs.)
			N (% males)	Age (years)					
Balazacs (2016)	Etoricoxib 60/90 mg/d Naproxen 1,000 mg/d	6	1015 (70.9)	45.2	76.8	NR	NR	(21)	
Barckhuizen (2006)	Celecoxib 200/400 mg/d Naproxen 1,000 mg/d Placebo	12	611 (73.8)	44.6	71.9	66.6	52.1	(24)	
Douglados (1999)	Meloxicam 15/22.5 mg/d Placebo	6	365 (78.7)	42.0	71.0	NR	NR	(26)	
Douglados (2001)	Celecoxib 200 mg/d Placebo	6	156 (70.5)	39.0	70.0	44.5	44.5	(25)	
Fattahi (2018)	MD2000 1,000 mg/d Naproxen 1,000 mg/d Placebo	12	85 (70.6)	30.5	61.5	62.8	44.3	(27)	
Huang (2014)	Celecoxib 200 mg/d Diclofenac 75 mg/d	6	240 (85.8)	29.3	63.4	NR	NR	(18)	
Sieper (2008)	Celecoxib 200/400 mg/d Diclofenac 150 mg/d	12	458 (69.2)	44.8	66.0	44.0	44.0	(19)	
van der Heijde (2005)	Etoricoxib 90/120 mg/d Naproxen 1,000 mg/d Placebo	6	387 (77.8)	43.6	77.6	55.1	55.1	(20)	
Walker (2016)	Celecoxib 200/400 mg/d Diclofenac 150 mg/d	12	330 (72.4)	43.8	65.5	65.4	47.3	(22)	

PGA, patient's global assessment of disease activity; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; NR, not reported; MD2000, beta-D-mannuronic acid.

Qualität der Studien:

	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
Balazcs, 2016	?	?	+	?	+	+	+
Barkhuizen, 2006	?	?	+	?	+	+	+
Dougados, 1999	?	?	+	?	+	+	+
Dougados, 2001	?	?	+	?	+	+	+
Fattahi, 2018	+	?	+	+	+	+	+
Huang, 2014	+	+	+	?	+	+	+
Sieper, 2008	?	?	+	?	+	+	+
van der Heijde, 2005	+	+	+	?	+	?	+
Walker, 2016	+	?	+	?	+	+	+

Figure 3. Assessment of the risk of bias for the studies included. Question marks indicate unclear risk of bias and plus symbols indicate low risk of bias.

Studienergebnisse:

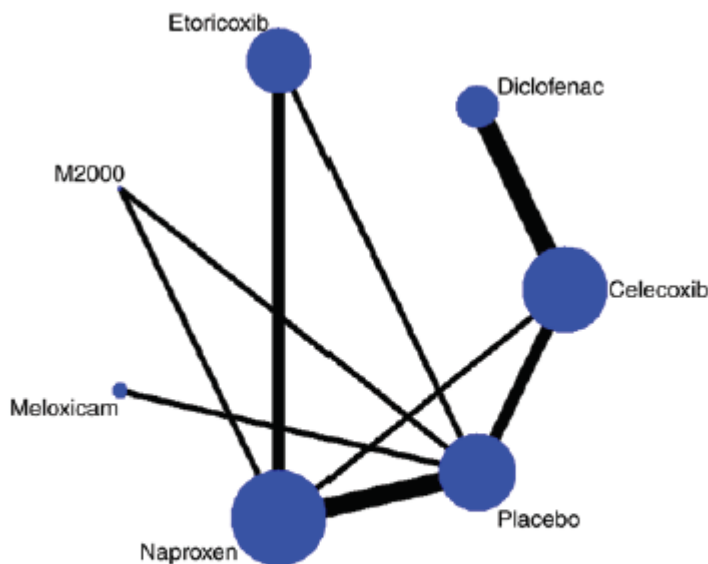


Figure 2. Network diagram of the comparisons in the meta-analysis. The size of the nodes is proportionate to the number of patients randomized to the treatment. The width of the lines is proportionate to the number of direct comparisons between the connected treatments.

Efficacy of NSAIDs

- All of the 9 trials reported the mean change of the pain score (18-22,24-27). A total of 7 trials reported the PGA (19,20,22,24-27), 7 reported the BASFI (18-20,22,24,25,27) and 6 reported the ASAS20 (18-20,22,24,27).
- Etoricoxib was significantly more effective than celecoxib in terms of pain alleviation (MD=-8.39, 95% CrI: -16.55 to -0.79). Analysis of ranking probabilities indicated that etoricoxib had the highest probability of being the best treatment in decreasing pain severity (Pbest, 73.8%)
- Etoricoxib was superior to celecoxib in reducing the PGA score with statistical significance (MD=-9.51, 95% CrI: -17.34 to -1.45).
- However, there were no significant differences among the NSAIDs in decreasing the BASFI.
- All NSAIDs had a significantly higher rate of ASAS20 compared with placebo (ORs between 2.71 and 7.54; Fig. 5B). But celecoxib was significantly less efficacious in reaching ASAS20 than etoricoxib (OR=0.36, 95% CrI: 0.15-0.85).
- The probability analysis suggested that etoricoxib remained the most effective option for the outcomes of PGA, BASFI and ASAS20 (Pbest of 67.2, 76.1 and 71.8%, respectively; Table II).

Safety of NSAIDs

- A total of 8 RCTs reported on the occurrence of total AEs, GI events, withdrawals due to AEs and serious AEs (18-22,24,25,27).
- Furthermore, M2000 was associated with a lower incidence of AEs than celecoxib and diclofenac (OR=0.26, 95% CrI: 0.06-1.00 and OR=0.23, 95% CrI: 0.05-0.99, respectively).
- No significant differences in terms of GI events were determined among the different NSAIDs.

Fazit der Autoren

In summary, NSAIDs are all highly effective and well-tolerated compared to placebo in the treatment of AS. Clinicians should take GI toxicity into account when prescribing NSAIDs.

Kommentare zum Review

- Einschränkungen hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Studien durch unterschiedliche Dosierungen und Unterschiede in den Pain Scores, PGA und BASFI zur Baseline

Karmacharya P et al., 2020 [9].

The effect of therapy on radiographic progression in axial spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis.

siehe auch: Arjawat et al. 2020 [1]

Fragestellung

- To investigate effect of therapies on radiographic progression in axial spondyloarthritis (axSpA).

Methodik

Population:

adult patients with axSpA, including AS and nr-axSpA

Intervention und Komparator:

particular treatment vs. no treatment of interest

Endpunkte:

- Primary endpoint: difference in modified Stoke AS Spine Score (mSASSS)
- Secondary endpoint:
 - mSASSS in nr-axSpA,
 - change in number of syndesmophytes,
 - BATH AS Radiology Index (BASRI)-spine,
 - CT score of the facet joints
 - sacroiliac joint radiographic progression in AS and/or nr-axSpA

Recherche/Suchzeitraum:

- Ovid Medline In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, Ovid Cochrane un Register of Controlled Trials, Ovid Cochrane Database of Systematic Reviews, and Scopus. ACR and EULAR abstracts indexed in MEDLINE from inception to January 15, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Newcastle Ottawa scale for cohort studies
- RoB 2.0 for RCTs
- Certainty of evidence: GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 24 studies included: 18 studies related to TNFi (N= 4,874), 8 to NSAIDs (N= 2,321), and 1 to secukinumab (N=237). Among these, 3 studies contained data for both NSAIDs and TNFi.

Charakteristika der Population:

Studiencharakteristika siehe Anhang (Tabelle 2)

Qualität der Studien:

RoB Assessment sieht Anhang (Tabelle 3)

Certainty-assessment ^a							No. of patients ^a		Effects ^a		Certainty ^a	Importance ^a
No. of studies ^a	Study-design ^a	Risk-of-bias ^a	Inconsistency ^a	Indirectness ^a	Imprecision ^a	Other-considerations ^a	TNF-inhibitors ^a	no-TNF-inhibitors ^a	Relative (95%-CI) ^a	Absolute (95%-CI) ^a		
Radiographic progression as defined by mSASSS (follow-up: 2 years) ^a												
8 ^a	observational studies ^a	serious ^a	not-serious ^a	not-serious ^a	not-serious ^a	all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect ^a	785 ^a	836 ^a	- ^a	SMD: 0.12 SD: lower ^a (0.25 lower to 0.02 higher) ^a	⊕⊕○○ ^a LOW ^a	IMPORTANT ^a
Radiographic progression as defined by mSASSS (follow-up: 4 years) ^a												
7 ^a	observational studies ^a	serious ^a	not-serious ^a	not-serious ^a	not-serious ^a	all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect ^a	945 ^a	957 ^a	- ^a	SMD: 0.14 SD: lower ^a (0.32 lower to 0.05 higher) ^a	⊕⊕○○ ^a LOW ^a	IMPORTANT ^a

CI: Confidence interval; SMD: Standardized mean difference[¶]

[¶]

Certainty-assessment ^a							No. of patients ^a		Effects ^a		Certainty ^a	Importance ^a
No. of studies ^a	Study-design ^a	Risk-of-bias ^a	Inconsistency ^a	Indirectness ^a	Imprecision ^a	Other-considerations ^a	NSAIDs ^a	No-NSAIDs ^a	Relative (95%-CI) ^a	Absolute (95%-CI) ^a		
Radiographic progression as defined by mSASSS (follow-up: 2 years) ^a												
5 ^a	observational studies ^a	serious ^a	not-serious ^a	not-serious ^a	not-serious ^a	all plausible residual confounding would reduce the demonstrated effect ^a	833 ^a	508 ^a	- ^a	SMD: 0.08 SD: lower ^a (0.32 lower to 0.16 higher) ^a	⊕⊕○○ ^a LOW ^a	IMPORTANT ^a

CI: Confidence interval; SMD: Standardized mean difference[¶]

Explanations[¶]

a. Observational studies[¶]

Studienergebnisse:

Radiographic outcomes – TNFi

- Spinal radiographic progression was not significantly different among the TNFi-treated vs. the biologic-naïve populations at 2 years (mSASSS difference= -0.73, 95% CI -1.52 to 0.12, I2=28%) and at ≥4 years (mSASSS difference= -2.03, 95% CI -4.63 to 0.72, I2=63%). However, sensitivity analysis restricted to six studies with low risk of bias (excluding one study[38]) showed a significant difference at ≥4 years (mSASSS difference= -2.17, 95% CI -4.19 to -0.15, I2=49%). [Certainty: low]
- Similarly, there was no difference in the number of syndesmophytes between the TNFi and biologic-naïve groups at 2 years (SMD= -0.04, 95% CI -0.51 to 0.43; change in no. of syndesmophytes= -0.05, 95% CI -0.59 to 0.49, I2=69%) or 8 years of follow-up (SMD= 0.34, 95% CI -0.86 to 1.55; change in number of syndesmophytes= 0.78, 95% CI -3.01 to 4.57, I2=83%).

Radiographic outcomes – NSAIDs

Among 6 studies reporting mSASSS with NSAIDs in AS at 2 years, no significant difference was observed between NSAIDs vs. control group (SMD= -0.08, 95% CI -0.32 to 0.16, mSASSS difference= -0.30, 95% CI =-2.62 to 1.31, I2=71%)

Radiographic outcomes – Secukinumab

The only included study with secukinumab, did not show a significant difference in radiographic progression over 2 years (mean mSASSS difference= -0.34, 95% CI -0.85 to 0.17) [51].

Fazit der Autoren

Although no significant protective effect of TNFi treatment on radiographic progression of AS at the spine at 2 years and 4 years was found in our study, analysis restricted to studies with low risk of bias showed a protective effect at ≥ 4 years. Therefore, long-term TNFi exposure might have radiographic progression benefit.

Ungrasert P et al., 2017 [15].

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

Fragestellung

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

Methodik

Population:

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

Intervention:

certolizumab and non-TNF inhibitor biologic agents

Komparator:

older TNF inhibitors, placebo

Endpunkte:

Ankylosing Spondylitis Assessment Study group response criteria 20 (ASAS20)

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

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

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Charakteristika der Population:

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

Qualität der Studien:

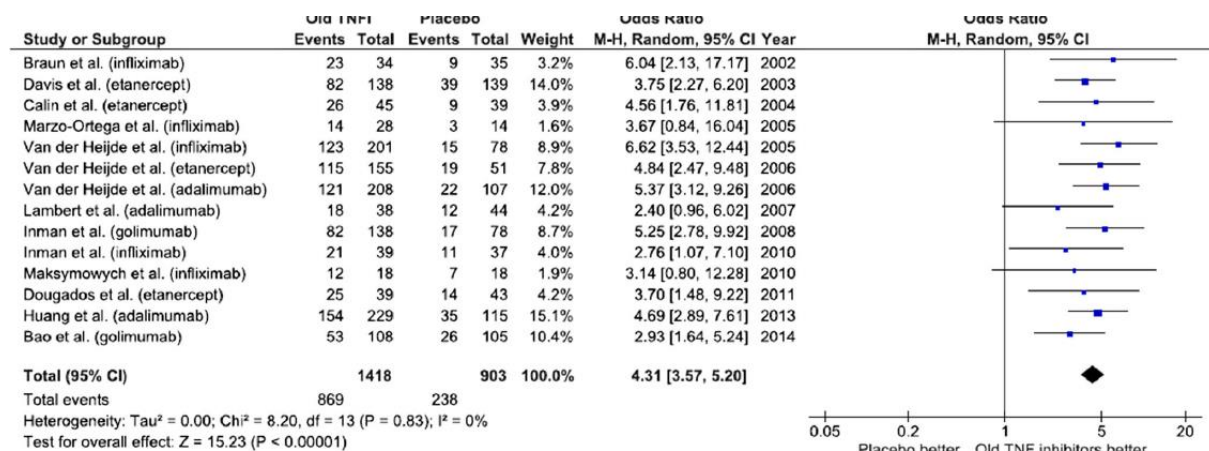
Risk of bias for individual study was low except for unclear risk of selection bias as most studies did not report the process of randomization in detail (*siehe Anhang Abbildung 1*).

Studienergebnisse:

Direkte Vergleiche

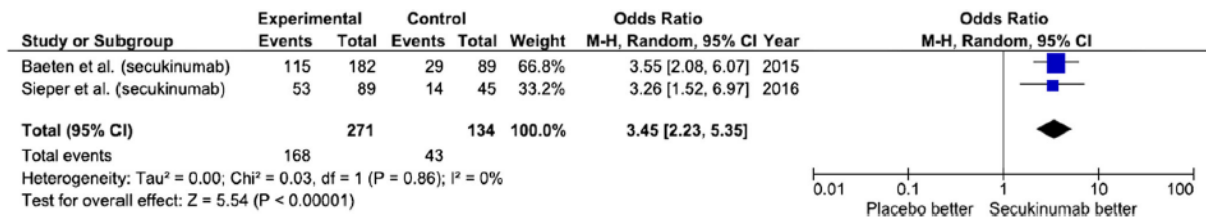
14 trials of older TNF inhibitors were pooled together. The pooled OR of achieving ASAS20 response among older TNF inhibitor-treated patients compared with placebo-treated patients was 4.31 (95% CI, 3.57-5.20). The statistical heterogeneity was low with I^2 of 0%.

Abbildung 1: Forest plot of older TNF inhibitors



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

Abbildung 2: Forest plot of secukinumab



Indirekte Vergleiche

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

Fazit der Autoren

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

Kommentare zum Review

In allen Studien war eine Begleitmedikation mit einer stabilen Dosis von NSAIDs, DMARDs und Kortikosteroiden (darunter eine Studie zusätzlich mit Methotrexat bis 10 mg pro Woche) erlaubt.

3.4 Leitlinien

Resende GG et al., 2020 [12].

The Brazilian Society of Rheumatology guidelines for axial spondyloarthritis – 2019.

siehe auch Da Cruz Lage et al. für NSAIDs:

Da Cruz Lage R et al. 2021 [2]

Brazilian recommendations for the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with axial spondyloarthritis.

Zielsetzung/Fragestellung

The purpose of these guidelines is to bring evidencebased information on clinical management of axial SpA patients, including, diagnosis, treatment and prognosis, for rheumatologists, general physicians, allied-specialists (dermatology, ophthalmology and gastroenterology), and other allied-professionals, such as physiotherapists.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update der früheren LL aus dem Jahr 2013

- Repräsentatives Gremium: unklar
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu
- 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 geplant in 4 Jahren

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE, SciELO/ LILACS, and Cochrane Library, since March 1st, 2012 until December 31, 2018

LoE

- Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence of 2001 (siehe Anhang)

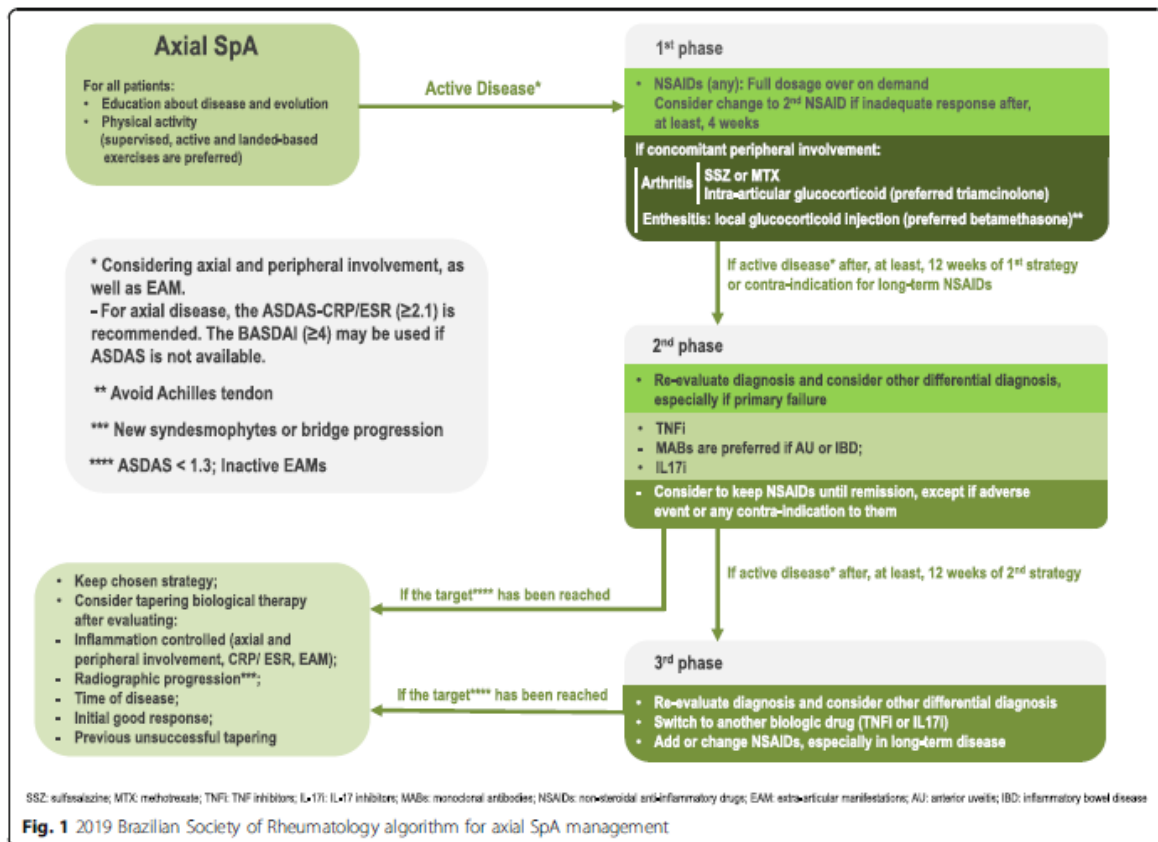
GoR

- GRADE
- The degree of expert agreement (inter-rater reliability) was determined by the Delphi method through an online anonymous survey.

Sonstige methodische Hinweise

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

Empfehlungen



Clinical question 5: What is the evidence for the use of glucocorticoids in patients with axial SpA?

- Long term use of systemic glucocorticoids to treat axial spondyloarthritis is not recommended (**LoE: 5, SoR: D (very weak), DoA: 9.6**).
- Patients with symptomatic peripheral enthesitis can undergo peritendinous glucocorticoid injections. Caution advised because the procedure may increase the risk of rupture, particularly in the Achilles tendon. (**LoE: 2A, SoR: B (moderate); DoA: 9.2**)
- Patients with isolated buttock pain who are unresponsive to treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) may experience short-term benefits from an intra-articular injection of triamcinolone acetate in the sacroiliac joints. (**LoE: 2C, SoR: B (moderate), DoA: 8.5**)

Clinical question 6: In which situations is the continuous use of NSAIDs recommended for patients with axial SpA?

- NSAIDs should be indicated as the first-line treatment for active and symptomatic axial SpA. (**LoE: 1A; SoR: A (strong); DoA: 9.8**)
- There is no evidence that a specific NSAID can be considered superior to the other NSAIDs. (**LoE: 1A; SoR: A (strong); DoA: 9.3**)
- Evidence on the effect of NSAIDs on reducing radiographic progression in patients with axial SpA is conflicting. (**LoE: 1B; SoR: B (moderate); DoA: 9.3**)

Weiterführende Empfehlungen in Da Gruz Lage et al. 2021 [2]:

Recommendation 2: In patients with persistent active axSpA, we strongly recommend long-term over short-term use of NSAIDs, because they exhibit sustained symptomatic efficacy. We conditionally recommend that disease activity and adverse events should be regularly monitored, evaluating long-term risks versus benefits. (Quality of Evidence: low, DoA: 9.3)

Recommendation 10: In patients with active axSpA, we conditionally recommend that the choice of specific NSAID should be based on patient's profile (age, prior toxicity, comorbidities) and on shared decision making. To date, there is no consistent evidence of efficacy and safety differences among the NSAIDs (non-selective or iCOX2) in axSpA. (QoL: low, DoA: 9.6)

Recommendation 12, 13, 14: In patients with active axSpA, we conditionally recommend to avoid NSAIDs (non-selective or iCOX2) and to start an immunobiologic agent in those with

- current or previous peptic ulcer or gastrointestinal bleeding (Recommendation 12; QoE: low; DoA: 8.9)
- cardiovascular risk factors, mainly in those with previous acute myocardial infarction or stroke, especially if recent (past 12 months). (Recommendation 13; QoE: very low (observational studies), DoA: 8.4)
- increased risk of renal adverse events. (Recommendation 14; QoE: very low (observational studies), DoA: 9.4)

Clinical question 7: What is the evidence for the use of synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (methotrexate, sulfasalazine and leflunomide) in patients with axial SpA?

- The use of methotrexate and sulfasalazine is recommended for the treatment of patients with axial SpA when peripheral arthritis is present or in the absence of another pharmacological treatment option due to toxicity, intolerance or contraindications. **(LoE: 2A, SoR: B (moderate); DoA: 8.4)**
- The routine use of methotrexate or sulfasalazine as a co-medication in patients with axial SpA who are using biologics is not recommended. **(LoE: 2B; SoR: B (moderate); DoA: 9.6)**

Clinical question 8: What evidence of efficacy supports indications for the use of biologics in patients with axial SpA?

- Based on the opinion of the rheumatologist, the use of biologics (TNF α inhibitors or interleukin-17 inhibitors) to treat active (BASDAI \geq 4 or ASDAS \geq 2.1) and symptomatic axial SpA is recommended when the initial treatment with NSAIDs fails (disease persistence, toxicity or contraindications). **(LoE: 1A, SoR: A (strong); DoA: 8.9)**
- Biologics should be used to treat axial SpA when objective signs of inflammation are detected, such as elevated C-reactive protein (CRP) levels and/or the presence of sacroiliitis on MRI, as these parameters predict the response, particularly in the context of non-radiographic axial SpA. **(LoE: 1B; SoR: A (strong); DoA: 9.6)**
- Anti-TNF inhibitors (adalimumab, etanercept, golimumab and certolizumab pegol) are recommended for the treatment of non-radiographic axial SpA since they had an evidence-based approval. **(LoE: 1B; SoR: A (strong); DoA: 9.7)**

Clinical question 9: Are there any differences regarding efficacy among the biologic agents to treat axial SpA patients?

- The biologics TNF α inhibitors and the IL17A inhibitors exhibit similar effect sizes for controlling inflammatory activity in patients with axial SpA. **(LoE: 1A; SoR: A (strong); DoA: 8.9)**

Clinical question 10: Does the safety of biologics differ in patients with axial SpA?

- The biologics TNF α inhibitors and the IL17A inhibitors have similar effect sizes for the risk of adverse effects and short-term discontinuation. **(LoE: 1A; SoR: A (strong); DoA: 9.1)**

Clinical question 11: Is the use of biological therapy able to reduce structural damage (radiographic progression) in patients with axial SpA?

- The reduction in the progression rate of structural damage (observed on spinal radiographies) in patients with axial SpA can be observed in the long-term use of TNF inhibitors. **(LoE: 2B; SoR: B (moderate); DoA: 8.2)**
- A similar effect on radiographic progression seems to be observed with the continuous use of anti-IL17 (secukinumab) but need to be confirmed in long-term studies. **(LoE: 2C; SoR: B (moderate); DoA: 9.6)**

Clinical question 12: What is the evidence regarding efficacy of biologic agents on extra-articular manifestations in patients with axial SpA?

- In the case of recurrent anterior uveitis or active inflammatory bowel disease in the setting of axial SpA, anti-TNF monoclonal antibodies (infliximab, adalimumab, golimumab, and certolizumab pegol) have shown the best response rates among the biologics. Therefore, it is recommended to choose it, preferably to others. **(LoE: 2A; SoR: B (moderate); DoA: 9.4)**
- Monoclonal anti-TNF inhibitors (infliximab, adalimumab, golimumab, and certolizumab pegol) and ant-IL17 inhibitors have shown be the most effective, among the biologics, for the control of active psoriasis in the setting of axial SpA. Therefore, it is recommended to choose it, preferably to others **(LoE: 2B; SoR: B (moderate); DoA: 9.4)**

Clinical question 13: What is the evidence that supports the switching among biologic agents in patients with axial SpA?

- Patients with axial SpA who fail to show an initial response to a biological therapy (primary treatment failure), loss of efficacy (secondary treatment failure) or adverse effects may switch to another approved biologic, regardless mechanism of action. **(LoE: 2A; SoR: B (moderate); DoA: 9.4)**
- After the first biologic switch, the response rates decrease slightly but remain significant. The little available evidence on the second biologic switch suggest response rates even lower than the second-line treatment. **(LoE: 2A; SoR: B (moderate); DoA: 9.1)**

Clinical question 14: For how long should a biologic be used during the follow-up of a patient with axial SpA?

- In those who have reached the proposed treatment target, for at least 6 months, an attempt may be made to reduce the anti-TNF α dose or increase the interval between doses. Data on other mechanisms of action remains insufficient. However, the risk of long-term radiographic progression should be considered. **(LoE: 1B; SoR: B (moderate); DoA: 8.9)**

Clinical question 15: Is there evidence for the use of biologics and/or target-specific small molecules with other mechanisms of action in patients with axial SpA?

- The use of other biologics and/or target-specific small molecules (abatacept, tocilizumab, rituximab, sarilumab, ustekinumab and apremilast) is not recommended for the treatment of patients with axial SpA. **(LoE: 1B; SoR: A (strong); DoA: 9.5)**
- The Janus kinase (JAK) inhibitors tofacitinib and filgotinib showed promising clinical results in the treatment of ankylosing spondylitis, but more definitive evidence (phase III randomized clinical trials) is still needed prior to their recommendation. **(LoE: 2B; SoR: B (moderate); DoA: 9.1)**

Referenzen:

- Peters ND, Ejstrup L. Intravenous methylprednisolone pulse therapy in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 1992;21(3):134–8.
- Rihs MBN, Wiese B, Schmidt RE, Zeidler H. Intravenous Glucocorticoid Pulse Therapy in Active, NSAID Refractory Axial Ankylosing Spondylitis: A Retrospective Analysis Spanning 12 Months. *J Arthritis.* 2018;7(1):266–9.
- Bandinelli F, Scazzariello F, Pimenta da Fonseca E, Barreto Santiago M, Marcassa C, Nacci F, et al. Low-dose modified-release prednisone in axial spondyloarthritis: 3-month efficacy and tolerability. *Drug Design Development Therapy.* 2016;10:3717–24.
- Haibel H, Fendler C, Listing J, Callhoff J, Braun J, Sieper J. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):243–6.
- Zhang YP, Gong Y, Zeng QY, Hou ZD, Xiao ZY. A long-term, observational cohort study on the safety of low-dose glucocorticoids in ankylosing spondylitis: adverse events and effects on bone mineral density, blood lipid and glucose levels and body mass index. *BMJ Open.* 2015;5(6):e006957.
- Srivastava P, Aggarwal A. Ultrasound-guided retro-calcaneal bursa corticosteroid injection for refractory Achilles tendinitis in patients with seronegative spondyloarthropathy: efficacy and follow-up study. *Rheumatol Int.* 2016;36(6):875–80.
- Metcalf D, Achten J, Costa ML. Glucocorticoid injections in lesions of the achilles tendon. *Foot Ankle International.* 2009;30(7):661–5.
- Bollow M, Braun J, Taupitz M, Haberle J, Reibhauer BH, Paris S, et al. CTguided intraarticular corticosteroid injection into the sacroiliac joints in patients with spondyloarthropathy: indication and follow-up with contrastenhanced MRI. *J Comput Assist Tomogr.* 1996;20(4):512–21.
- Kroon FPB, van der Burg LRA, Ramiro S, Landewé RBM, Buchbinder R, Falzon L, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis) (Review). *Cochrane Libr.* 2015;7.
- Wang R, Dasgupta A, Ward MM. Comparative efficacy of non-steroidal antiinflammatory drugs in ankylosing spondylitis: a Bayesian network metaanalysis of clinical trials. *Ann Rheum Dis.* 2015.
- Walker C, Essex MN, Li C, Park PW. Celecoxib versus diclofenac for the treatment of ankylosing spondylitis: 12-week randomized study in Norwegian patients. *J Int Med Res.* 2016;44(3):483–95.
- Balazcs E, Sieper J, Bickham K, Mehta A, Frontera N, Stryszak P, et al. A randomized, clinical trial to assess the relative efficacy and tolerability of two doses of etoricoxib versus naproxen in patients with ankylosing spondylitis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17(1):426.
- Wanders A, Heijde D, Landewe R, Behier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(6):1756–65.
- Kroon F, Landewe R, Dougados M, van der Heijde D. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(10):1623–9.

80. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, et al. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(10):1616–22.
81. Sieper J, Listing J, Poddubnyy D, Song IH, Hermann KG, Callhoff J, et al. Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS). *Ann Rheum Dis.* 2015.
82. Yang Z, Zhao W, Liu W, Lv Q, Dong X. Efficacy evaluation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis using meta-analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2014;52(5):346–51.
83. Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Vazquez-Del-Mercado M, Munoz-Valle JF, Gamez-Nava JI. Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol.* 2004;31(8):1568–74.
84. Altan L, Bingol U, Karakoc Y, Aydiner S, Yurtkuran M, Yurtkuran M. Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 2001;30(5):255–9.
85. Roychowdhury B, Bintley-Bagot S, Bulgen DY, Thompson RN, Tunn EJ, Moots RJ. Is methotrexate effective in ankylosing spondylitis? *Rheumatology.* 2002;41(11):1330–2.
86. Perez-Guijo VC, Cravo AR, Castro Mdel C, Font P, Munoz-Gomariz E, Collantes-Estevez E. Increased efficacy of infliximab associated with methotrexate in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine.* 2007;74(3):254–8.
87. Breban M, Ravaud P, Claudepierre P, Baron G, Henry YD, Hudry C, et al. Maintenance of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: results of a one-year randomized controlled trial comparing systematic versus ondemand treatment. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):88–97.
88. Creemers MC, Franssen MJ, van de Putte LB, Gribnau FW, van Riel PL. Methotrexate in severe ankylosing spondylitis: an open study. *J Rheumatol.* 1995;22(6):1104–7.
89. Biasi D, Carletto A, Caramaschi P, Pacor ML, Maleknia T, Bambara LM. Efficacy of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis: a threeyear open study. *Clin Rheumatol.* 2000;19(2):114–7.
90. Sampaio-Barros PD, Costallat LT, Bertolo MB, Neto JF, Samara AM. Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol.* 2000;29(3):160–2.
91. Bachta A, Kisiel B, Tłustochowicz M, Raczkiwicz A, Rękas M, Tłustochowicz W. High Efficacy of Methotrexate in Patients with Recurrent Idiopathic Acute Anterior Uveitis: a Prospective Study. *Arch Immunol Ther Exp.* 2017;65(1):93–7.
92. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2:CD004800.
93. Chen J, Lin S, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;11:CD004800.
94. Braun J, Zochling J, Baraliakos X, Alten R, Burmester G, Grasedyck K, et al. Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(9):1147–53.
95. Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, Burgos-Vargas R, Vlahos B, Koenig AS, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, doubleblind trial. *Arthritis Rheum.* 2011;63(6):1543–51.
96. Song IH, Hermann K, Haibel H, Althoff CE, Listing J, Burmester G, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(4):590–6.
97. Fagerli KM, van der Heijde D, Heiberg MS, Wierod A, Kalstad S, Rodevand E, et al. Is there a role for sulphasalazine in axial spondyloarthritis in the era of TNF inhibition? Data from the NOR-DMARD longitudinal observational study. *Rheumatology.* 2014;53(6):1087–94.
98. Khanna Sharma S, Kadiyala V, Naidu G, Dhir V. A randomized controlled trial to study the efficacy of sulfasalazine for axial disease in ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(1):308–14.
99. Muñoz-Fernández S, Hidalgo V, Fernández-Melón J, Schlincker A, Bonilla G, Ruiz-Sancho D, et al. Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period. *J Rheumatol.* 2003;30(6):1277–9.
100. Benitez-Del-Castillo JM, Garcia-Sanchez J, Iradier T, Bañares A. Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis. *Eye (Lond).* 2000;14(Pt 3A):340–3.
101. van Denderen JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT, de Ryck YM, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(12):1761–4.
102. Haibel H, Rudwaleit M, Braun J, Sieper J. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(1):124–6.
103. Lie E, Kristensen LE, Forsblad-d'Elia H, Zverkova-Sandstrom T, Askling J, Jacobsson LT, et al. The effect of comedication with conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs on TNF inhibitor drug survival in patients with ankylosing spondylitis and undifferentiated spondyloarthritis: results from a nationwide prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):970–8.

104. Sepriano A, Ramiro S, van der Heijde D, Avila-Ribeiro P, Fonseca R, Borges J, et al. Effect of Comedication With Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs on Retention of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients With Spondyloarthritis: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(11):2671–9.
105. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet.* 2002;359(9313):1187–93.
106. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Long-term efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis: an open, observational, extension study of a three-month, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(8):2224–33.
107. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(2):229–34.
108. Braun J, Baraliakos X, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, et al. Persistent clinical response to the anti-TNF-alpha antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. *Rheumatology.* 2005;44(5):670–6.
109. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Fritz C, Alten R, Burmester G, et al. Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(3):340–5.
110. Baraliakos X, Listing J, Fritz C, Haibel H, Alten R, Burmester GR, et al. Persistent clinical efficacy and safety of infliximab in ankylosing spondylitis after 8 years—early clinical response predicts long-term outcome. *Rheumatology.* 2011;50(9):1690–9.
111. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 2005;52(2):582–91.
112. Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med.* 2002;346(18):1349–56.
113. Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003;48(11):3230–6.
114. Davis JC, van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg D, et al. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(11):1557–62.
115. Davis JC Jr, van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Clegg DO, Kivitz AJ, et al. Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(3):346–52.
116. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Grassnickel L, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(6):1667–75.
117. Brandt J, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Schwebig A, Rudwaleit M, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. *Rheumatology.* 2005;44(3):342–8.
118. Baraliakos X, Haibel H, Fritz C, Listing J, Heldmann F, Braun J, et al. Longterm outcome of patients with active ankylosing spondylitis with etanercept-sustained efficacy and safety after seven years. *Arthritis Research Therapy.* 2013;15(3):R67.
119. Calin A, Dijkmans BA, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(12):1594–600.
120. Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Elbaz M, Geher P, et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised doubleblind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis.* 2011;70(5): 799–804.
121. Song IH, Weiss A, Hermann KG, Haibel H, Althoff CE, Poddubnyy D, et al. Similar response rates in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis after 1 year of treatment with etanercept: results from the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6): 823–5.
122. Song IH, Hermann KG, Haibel H, Althoff CE, Poddubnyy D, Listing J, et al. Consistently Good clinical response in patients with early axial spondyloarthritis after 3 years of continuous treatment with etanercept: longterm data of the ESTHER trial. *J Rheumatol.* 2014;41(10):2034–40.
123. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(8):2091–102.
124. Maksymowych WP, Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Citera G, et al. Clinical and MRI responses to etanercept in early non-radiographic axial spondyloarthritis: 48-week results from the EMBARK study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(7):1328–35.
125. Li ZH, Zhang Y, Wang J, Shi ZJ. Etanercept in the treatment of ankylosing spondylitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials, and the comparison of the Caucasian and Chinese population. *Eur J Orthopaedic Surg Traumatol.* 2013;23(5):497–506.
126. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BA, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54(7):2136–46.

127. van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, Kivitz AJ, Wong RL, Kupper H, et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):922–9.
128. van der Heijde DM, Revicki DA, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, Harnam N, et al. Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Therapy.* 2009;11(4):R124.
129. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Brown LS, Lavie F, Pangan AL. Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71(5):700–6.
130. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum.* 2008;58(7):1981–91.
131. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with nonradiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebocontrolled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):815–22.
132. Wang H, Zuo D, Sun M, Hua Y, Cai Z. Randomized, placebo controlled and double-blind trials of efficacy and safety of adalimumab for treating ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2014;17(2):142–8.
133. Inman RD, Davis JC Jr, Heijde D, Diekman L, Sieper J, Kim SI, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58(11):3402–12.
134. Braun J, Deodhar A, Inman RD, van der Heijde D, Mack M, Xu S, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(5):661–7.
135. Deodhar A, Braun J, Inman RD, van der Heijde D, Zhou Y, Xu S, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 5-year results of the GO-RAISE study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(4):757–61.
136. Bao C, Huang F, Khan MA, Fei K, Wu Z, Han C, et al. Safety and efficacy of golimumab in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Rheumatology.* 2014;53(9):1654–63.
137. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Maksymowych WP, Scott BB, Boice JA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(10):2702–12.
138. Deodhar A, Reveille JD, Harrison DD, Kim L, Lo KH, Leu JH, et al. Safety and Efficacy of Golimumab Administered Intravenously in Adults with Ankylosing Spondylitis: Results through Week 28 of the GO-ALIVE Study. *J Rheumatol.* 2018;45(3):341–8.
139. Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis.* 2013;73:39–47.
140. Sieper J, Landewe R, Rudwaleit M, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, et al. Effect of certolizumab pegol over ninety-six weeks in patients with axial spondyloarthritis: results from a phase III randomized trial. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(3):668–77.
141. van der Heijde D, Dougados M, Landewe R, Sieper J, Maksymowych WP, Rudwaleit M, et al. Sustained efficacy, safety and patient-reported outcomes of certolizumab pegol in axial spondyloarthritis: 4-year outcomes from RAPID-axSpA. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(9):1498–509.
142. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med.* 2015;373(26):2534–48.
143. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, Aelion JA, Blanco R, Jui-Cheng T, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(3):571–92.
144. Deodhar A, Conaghan PG, Kvien TK, Strand V, Sherif B, Porter B, et al. Secukinumab provides rapid and persistent relief in pain and fatigue symptoms in patients with ankylosing spondylitis irrespective of baseline C-reactive protein levels or prior tumour necrosis factor inhibitor therapy: 2 year data from the MEASURE 2 study. *Clin Exp Rheumatol.* 2018.
145. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, Baeten D, Sieper J, Emery P, et al. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):1070–7.
146. Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A, Blanco R, Cohen M, Martin R, et al. Secukinumab and Sustained Improvement in Signs and Symptoms of Patients With Active Ankylosing Spondylitis Through Two Years: Results From a Phase III Study. *Arthritis Care Res.* 2017;69(7):1020–9.
147. Baraliakos X, Kivitz AJ, Deodhar AA, Braun J, Wei JC, Delicha EM, et al. Long-term effects of interleukin-17A inhibition with secukinumab in active ankylosing spondylitis: 3-year efficacy and safety results from an extension of the Phase 3 MEASURE 1 trial. *Clin Exp Rheumatol.* 2018; 36(1):50–5.

148. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, Mease P, Deodhar A, Maksymowych WP, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying antirheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018; 392(10163):2441–51.
149. Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C, Salvarani C, Lespessailles E, Rahman P, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: 16 Week Results of a Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial in Patients with Prior Inadequate Response or Intolerance to Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(4):599-611.
150. Giardina AR, Ferrante A, Ciccio F, Impastato R, Miceli MC, Principato A, et al. A 2-year comparative open label randomized study of efficacy and safety of etanercept and infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2010;30(11):1437–40.
151. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(10):1605–12.
152. Ruwaard J, l'Ami MJ, Marsman AF, Kneepkens EL, van Denderen JC, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Comparison of drug survival and clinical outcome in patients with ankylosing spondylitis treated with etanercept or adalimumab. *Scand J Rheumatol*. 2018;47(2):122–6.
153. Liu W, Wu YH, Zhang L, Liu XY, Bin X, Bin L, et al. Efficacy and safety of TNFalpha inhibitors for active ankylosing spondylitis patients: Multiple treatment comparisons in a network meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:32768.
154. Corbett M, Soares M, Jhuti G, Rice S, Spackman E, Sideris E, et al. Tumour necrosis factor-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2016;20(9):1–334 v-vi.
155. Ungprasert P, Erwin PJ, Koster MJ. Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with active ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2017;36(7):1569–77.
156. Wang S, He Q, Shuai Z. Risk of serious infections in biological treatment of patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(2):439–50.
157. Hou LQ, Jiang GX, Chen YF, Yang XM, Meng L, Xue M, et al. The Comparative Safety of TNF Inhibitors in Ankylosing Spondylitis-a Meta- Analysis Update of 14 Randomized Controlled Trials. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(2):234–43.
158. Wallis D, Thavaneswaran A, Haroon N, Ayearst R, Inman RD. Tumour necrosis factor inhibitor therapy and infection risk in axial spondyloarthritis: results from a longitudinal observational cohort. *Rheumatology*. 2015;54(1): 152–6.
159. Desai RJ, Thaler KJ, Mahlknecht P, Gartlehner G, McDonagh MS, Mesgarpour B, et al. Comparative Risk of Harm Associated With the Use of Targeted Immunomodulators: A Systematic Review. *Arthritis Care Research*. 2016; 68(8):1078–88.
160. Kim EM, Uhm WS, Bae SC, Yoo DH, Kim TH. Incidence of tuberculosis among korean patients with ankylosing spondylitis who are taking tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol*. 2011;38(10):2218–23.
161. Kim HW, Park JK, Yang JA, Yoon Yi, Lee EY, Song YW, et al. Comparison of tuberculosis incidence in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis during tumor necrosis factor inhibitor treatment in an intermediate burden area. *Clin Rheumatol*. 2014;33(9):1307–12.
162. Cagatay T, Bingol Z, Kiyani E, Yegin Z, Okumus G, Arseven O, et al. Follow-up of 1887 patients receiving tumor necrosis-alpha antagonists: Tuberculin skin test conversion and tuberculosis risk. *Clin Respir J*. 2018;12(4):1668–75.
163. Kisacik B, Pamuk ON, Onat AM, Erer SB, Hatemi G, Ozguler Y, et al. Characteristics Predicting Tuberculosis Risk under Tumor Necrosis Factoralpha Inhibitors: Report from a Large Multicenter Cohort with High Background Prevalence. *J Rheumatol*. 2016;43(3):524–9.
164. Carmona L, Abasolo L, Descalzo MA, Perez-Zafrilla B, Sellas A, de Abajo F, et al. Cancer in patients with rheumatic diseases exposed to TNF antagonists. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(1):71–80.
165. Westhovens I, Lories RJ, Westhovens R, Verschueren P, de Vlam K. Anti-TNF therapy and malignancy in spondyloarthritis in the Leuven spondyloarthritis biologics cohort (BIOSPAR). *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(1):71–6.
166. Hellgren K, Dreyer L, Arkema EV, Glinthborg B, Jacobsson LT, Kristensen LE, 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(1):105–11.
167. Haroon N, Inman R, Learch T, Weisman M, Lee M, Rahbar MH, et al. The Impact of Tumor Necrosis Factor Alfa Inhibitors on Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10):2645–54.
168. Molnar C, Scherer A, Baraliakos X, de Hooge M, Micheroli R, Exer P, et al. TNF blockers inhibit spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis by reducing disease activity: results from the Swiss Clinical Quality Management cohort. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):63–9.
169. Maas F, Spoorenberg A, Brouwer E, Bos R, Efde M, Chaudhry RN, et al. Spinal radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis treated with TNF-alpha blocking therapy: a prospective longitudinal observational cohort study. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122693.

170. Kim TJ, Shin JH, Kim S, Sung IH, Lee S, Song Y, et al. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis according to tumor necrosis factor blocker exposure: Observation Study of Korean Spondyloarthritis Registry (OSKAR) data. *Joint Bone Spine*. 2016;83(5): 569–72.
171. van der Heijde D, Landewe R, Baraliakos X, Houben H, van Tubergen A, Williamson P, et al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2008;58(10):3063–70.
172. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Haibel H, Rudwaleit M, Sieper J, et al. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 4 yrs of treatment with the anti-TNF-alpha antibody infliximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(9):1450–3.
173. van der Heijde D, Landewe R, Einstein S, Ory P, Vosse D, Ni L, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum*. 2008;58(5):1324–31.
174. van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, Landewe R, Maksymowych WP, Kupper H, et al. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. *Arthritis Res Therapy*. 2009;11(4):R127.
175. Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, Deodhar A, van der Heijde D, Inman R, et al. The effect of two golimumab doses on radiographic progression in ankylosing spondylitis: results through 4 years of the GO-RAISE trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(6):1107–13.
176. van der Heijde D, Baraliakos X, Hermann KA, Landewe RBM, Machado PM, Maksymowych WP, et al. Limited radiographic progression and sustained reductions in MRI inflammation in patients with axial spondyloarthritis: 4- year imaging outcomes from the RAPID-axSpA phase III randomised trial. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(5):699–705.
177. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, Poddubnyy D, Emery P, Delicha EM, et al. Secukinumab shows sustained efficacy and low structural progression in ankylosing spondylitis: 4-year results from the MEASURE 1 study. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(5):859–868.
178. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, Sieper J, Braun J. Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(4):710–5.
179. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J. Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum*. 2005;52(8):2447–51.
180. Rudwaleit M, Rodevand E, Holck P, Vanhoof J, Kron M, Kary S, et al. Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):696–701.
181. van Denderen JC, Visman IM, Nurmohamed MT, Suttorp-Schulten MS, van der Horst-Bruinsma IE. Adalimumab significantly reduces the recurrence rate of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2014; 41(9):1843–8.
182. Sieper J, Koenig A, Baumgartner S, Wishneski C, Foehl J, Vlahos B, et al. Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):226–9.
183. Yazgan S, Celik U, Isik M, Yesil NK, Baki AE, Sahin H, et al. Efficacy of golimumab on recurrent uveitis in HLA-B27-positive ankylosing spondylitis. *Int Ophthalmol*. 2017;37(1):139–45.
184. Calvo-Rio V, Blanco R, Santos-Gomez M, Rubio-Romero E, Cordero-Coma M, Gallego-Flores A, et al. Golimumab in refractory uveitis related to spondyloarthritis. Multicenter study of 15 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(1):95–101.
185. Hernández M, Mesquida M, Llorens V, Maza MSdl, Blanco R, Calvo V, et al. THU0381 Certolizumab pegol is effective in uveitis associated to spondyloarthritis refractory to other tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheumatic Dis*. 2017;76(Suppl 2):350-.
186. Rudwaleit M, Rosenbaum JT, Landewe R, Marzo-Ortega H, Sieper J, van der Heijde D, et al. Observed Incidence of Uveitis Following Certolizumab Pegol Treatment in Patients With Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Research*. 2016;68(6):838–44.
187. van Bentum RE, Heslinga SC, Nurmohamed MT, Gerards AH, Griep EN, Koehorst C, et al. Reduced Occurrence Rate of Acute Anterior Uveitis in Ankylosing Spondylitis Treated with Golimumab - The GO-EASY Study. *J Rheumatol*. 2019;46(2):153–159.
188. Wu D, Guo YY, Xu NN, Zhao S, Hou LX, Jiao T, et al. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy for extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:19.
189. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Davis J, van der Heijde D, Haibel H, et al. Differences in the incidence of flares or new onset of inflammatory bowel diseases in patients with ankylosing spondylitis exposed to therapy with anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Arthritis Rheum*. 2007;57(4):639–47.
190. Wendling D, Paccou J, Berthelot JM, Flipo RM, Guillaume-Czitrom S, Prati C, et al. New onset of uveitis during anti-tumor necrosis factor treatment for rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(3):503–10.
191. Wendling D, Joshi A, Reilly P, Jalundhwala YJ, Mittal M, Bao Y. Comparing the risk of developing uveitis in patients initiating anti-tumor necrosis factor therapy for ankylosing spondylitis: an analysis of a large US claims database. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(12):2515–21.

192. Lian F, Zhou J, Wei C, Wang Y, Xu H, Liang L, et al. Anti-TNFalpha agents and methotrexate in spondyloarthritis related uveitis in a Chinese population. *Clin Rheumatol*. 2015;34(11):1913–20.
193. Lie E, Lindstrom U, Zverkova-Sandstrom T, Olsen IC, Forsblad-d'Elia H, Askling J, et al. Tumour necrosis factor inhibitor treatment and occurrence of anterior uveitis in ankylosing spondylitis: results from the Swedish biologics register. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1515–21.
194. Kim MJ, Lee EE, Lee EY, Song YW, Yu HG, Choi Y, et al. Preventive effect of tumor necrosis factor inhibitors versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs on uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2018; 37(10):2763–70.
195. Kavanaugh A, Krueger GG, Beutler A, Guzzo C, Zhou B, Dooley LT, et al. Infliximab maintains a high degree of clinical response in patients with active psoriatic arthritis through 1 year of treatment: results from the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(4):498–505.
196. Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum*. 2004;50(7):2264–72.
197. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet*. 2000;356(9227):385–90.
198. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, Ruderman EM, Steinfeld SD, Choy EH, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebocontrolled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(10):3279–89.
199. 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):976–86.
200. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 doubleblind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):48–55.
201. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, Kavanaugh A, Rahman P, van der Heijde D, et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2015;373(14):1329–39.
202. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;386(9999):1137–46.
203. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf DG, Baerg RD, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *Gastroenterology*. 2001;121(5):1088–94.
204. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W, Higgins PD, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut*. 2012;61(12):1693–700.
205. Cantini F, Niccoli L, Benucci M, Chindamo D, Nannini C, Olivieri I, et al. Switching from infliximab to once-weekly administration of 50 mg etanercept in resistant or intolerant patients with ankylosing spondylitis: results of a fifty-four-week study. *Arthritis Rheum*. 2006;55(5):812–6.
206. Coates LC, Cawkwell LS, Ng NW, Bennett AN, Bryer DJ, Fraser AD, et al. Real life experience confirms sustained response to long-term biologics and switching in ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 2008; 47(6):897–900.
207. Pradeep DJ, Keat AC, Gaffney K, Brooksby A, Leeder J, Harris C. Switching anti- TNF therapy in ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 2008;47(11):1726–7.
208. Haberhauer G, Strehblow C, Fasching P. Observational study of switching anti-TNF agents in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis versus rheumatoid arthritis. *Wien Med Wochenschr*. 2010;160(9–10):220–4.
209. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Rodevand E, Koldingsnes W, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1): 157–63.
210. Glintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Tarp U, Manilo N, Loft AG, et al. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor alpha inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(7):1149–55.
211. Gulyas K, Bodnar N, Nagy Z, Szamosi S, Horvath A, Vancsa A, et al. Real-life experience with switching TNF-alpha inhibitors in ankylosing spondylitis. *Eur Health Econ*. 2014;15(Suppl 1):S93–100.
212. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Cassara E, Kaloudi O, Giulio Favalli E, et al. Second-line biologic therapy optimization in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(2):183– 92.
213. Deodhar A, Yu D. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(3):343–50.
214. Navarro-Compan V, Plasencia-Rodriguez C, de Miguel E, Balsa A, Martin- Mola E, Seoane-Mato D, et al. Anti-TNF discontinuation and tapering strategies in patients with axial spondyloarthritis: a systematic literature review. *Rheumatology*. 2016;55(7):1188–94.
215. Sebastian A, Wojtala P, Lubinski L, Mimier M, Chlebicki A, Wiland P. Disease activity in axial spondyloarthritis after discontinuation of TNF inhibitors therapy. *Reumatologia*. 2017;55(4):157–62.

216. Landewe R, Sieper J, Mease P, Inman RD, Lambert RG, Deodhar A, et al. Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab therapy in maintaining remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (ABILITY-3): a multicentre, randomised, double-blind study. *Lancet*. 2018;392(10142):134–44.
217. Arends S, van der Veer E, Kamps FB, Houtman PM, Bos R, Bootsma H, et al. Patient-tailored dose reduction of TNF-alpha blocking agents in ankylosing spondylitis patients with stable low disease activity in daily clinical practice. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(2):174–80.
218. Fong W, Holroyd C, Davidson B, Armstrong R, Harvey N, Dennison E, et al. The effectiveness of a real life dose reduction strategy for tumour necrosis factor inhibitors in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Rheumatology*. 2016;55(10):1837–42.
219. Almirall M, Salman-Monte TC, Lisbona MP, Maymo J. Dose reduction of biological treatment in patients with axial spondyloarthritis in clinical remission: Are there any differences between patients who relapsed and to those who remained in low disease activity? *Rheumatol Int*. 2015;35(9): 1565–8.
220. Lian F, Zhou J, Wang Y, Chen D, Xu H, Liang L. Efficiency of dose reduction strategy of etanercept in patients with axial spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(5):884–90.
221. Chen MH, Lee MH, Liao HT, Chen WS, Lai CC, Tsai CY. Health-related quality of life outcomes in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis after tapering biologic treatment. *Clin Rheumatol*. 2018;37(2): 429–38.
222. Redondo C, Martinez-Feito A, Plasencia-Rodriguez C, Navarro-Compan V, Nuno-Nuno L, Peiteado D, et al. Golimumab Tapering Strategy Based on Serum Drug Levels in Patients With Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(8):1356–8.
223. Plasencia C, Kneepkens EL, Wolbink G, Krieckaert CL, Turk S, Navarro-Compan V, et al. Comparing Tapering Strategy to Standard Dosing Regimen of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Patients with Spondyloarthritis in Low Disease Activity. *J Rheumatol*. 2015;42(9):1638–46.
224. Park JW, Yoon YI, Lee JH, Park JK, Lee EB, Song YW, et al. Low dose etanercept treatment for maintenance of clinical remission in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(4):592–9.
225. Park JW, Kwon HM, Park JK, Choi JY, Lee EB, Song YW, et al. Impact of Dose Tapering of Tumor Necrosis Factor Inhibitor on Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168958.
226. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, Listing J, Appel H, Braun J, et al. Different response to rituximab in tumor necrosis factor blocker-naïve patients with active ankylosing spondylitis and in patients in whom tumor necrosis factor blockers have failed: a twenty-four-week clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(5):1290–7.
227. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, Listing J, Appel H, Haug-Rost I, et al. One-year follow-up of ankylosing spondylitis patients responding to rituximab treatment and re-treated in case of a flare. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(2):305–6.
228. Song IH, Heldmann F, Rudwaleit M, Haibel H, Weiss A, Braun J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with abatacept: an open-label, 24-week pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):1108–10.
229. Lekpa FK, Farrenq V, Canoui-Poitrine F, Paul M, Chevalier X, Bruckert R, et al. Lack of efficacy of abatacept in axial spondylarthropathies refractory to tumor-necrosis-factor inhibition. *Joint Bone Spine : Revue Du Rhumatisme*. 2012;79(1):47–50.
230. Sieper J, Porter-Brown B, Thompson L, Harari O, Dougados M. Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: results of randomised, placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1): 95–100.
231. Sieper J, Braun J, Kay J, Badalamenti S, Radin AR, Jiao L, et al. Sarilumab for the treatment of ankylosing spondylitis: results of a Phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled study (ALIGN). *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6): 1051–7.
232. Poddubnyy D, Hermann KG, Callhoff J, Listing J, Sieper J. Ustekinumab for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis: results of a 28-week, prospective, open-label, proof-of-concept study (TOPAS). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(5):817–23.
233. Deodhar A, Gensler LS, Sieper J, Clark M, Calderon C, Wang Y, et al. Three Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;71:258–270.
234. Pathan E, Abraham S, Van Rossen E, Withrington R, Keat A, Charles PJ, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(9):1475–80.
235. van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, Drescher E, Fleishaker D, Hendriks T, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(8):1340–7.
236. Maksymowych WP, Heijde DV, Baraliakos X, Deodhar A, Sherlock SP, Li D, et al. Tofacitinib is associated with attainment of the minimally important reduction in axial magnetic resonance imaging inflammation in ankylosing spondylitis patients. *Rheumatology*. 2018;57(8):1390–9.
237. van der Heijde D, Baraliakos X, Gensler LS, Maksymowych WP, Tseluyko V, Nadashkevich O, et al. Efficacy and safety of filgotinib, a selective Janus kinase 1 inhibitor, in patients with active ankylosing spondylitis (TORTUGA): results from a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2018; 392(10162):2378–87.

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), 2019 [4].

S3-Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen

Zielsetzung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE

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

GoR

Tabelle 1: Grad der Empfehlung, ABO-Schema

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

Sonstige methodische Hinweise

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

Empfehlungen

Medikamentöse Therapie

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

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

(Empfehlungsgrad A, Evidenz 1++)

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

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

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

(Empfehlungsgrad B, Evidenz 1)

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

8-17 Bei Patienten mit extra-muskuloskelettalen Manifestationen, insbesondere bei Vorliegen einer Uveitis, chronisch-entzündlichen Darmerkrankung oder Psoriasis sollte die unterschiedliche Effektivität der verschiedenen Biologika auf diese Manifestationen beachtet werden.

(Empfehlungsgrad B, Evidenz 1+ / 2b)

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

8-19 Die Wirksamkeit einer Biologika-Therapie soll nach zwölf Wochen überprüft werden.

(Empfehlungsgrad A, Evidenz 1++)

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

(Empfehlungsgrad B, Evidenz 2b)

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

8-22 Bei nicht-ausreichender Wirksamkeit eines Biologikums und bestehender hoher entzündlicher Krankheitsaktivität sollte der Wechsel auf ein weiteres Biologikum erfolgen.

(Empfehlungsgrad B, Evidenz 2)

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

(Empfehlungsgrad B, Evidenz 2)

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

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

(Empfehlungsgrad B, Evidenz 1)

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

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

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

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

Glukokortikoide

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

(Empfehlungsgrad 0, Evidenz 4)

Invasive Therapie

Injektionen

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

(Empfehlungsgrad 0, Evidenz 1)

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

8-29 Bei Patienten mit axialer SpA und symptomatischer florider Sakroiliitis kann eine Glukokortikoidinjektion in das Sakroiliakal-Gelenk erfolgen.

(Empfehlungsgrad O, Evidenz 4)

Referenzen:

152. van der Heijde D, Revicki DA, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, Harnam N, et al. Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2009;11(4):R124.
247. Weber U, Zubler V, Pedersen SJ, Rufibach K, Lambert RGW, Chan SM, et al. Development and validation of a magnetic resonance imaging reference criterion for defining a positive sacroiliac joint magnetic resonance imaging finding in spondyloarthritis. *Arthritis Care Res* 2013;65(6):977-985.
252. Pedersen SJ, Poddubnyy D, Sørensen IJ, Loft AG, Hindrup JS, Thamsborg G, et al. Course of magnetic resonance imaging-detected inflammation and structural lesions in the sacroiliac joints of patients in the randomized, double-blind, placebo-controlled Danish multicenter study of adalimumab in spondyloarthritis, as assessed by the Berlin and Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Methods. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(2):418-429.
253. Baraliakos X, Landewé R, Hermann KG, Listing J, Golder W, Brandt J, et al. Inflammation in ankylosing spondylitis: a systematic description of the extent and frequency of acute spinal changes using magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 2005;64:730-734.
254. Rennie WJ, Dhillon SS, Conner-Spady B, Maksymowych WP, Lambert RGW. Magnetic resonance imaging assessment of spinal inflammation in ankylosing spondylitis: standard clinical protocols may omit inflammatory lesions in thoracic vertebrae. *Arthritis Rheum* 2009;61(9):1187-1193.
255. Appel H, Loddenkemper C, Grozdanovic Z, Ebhardt H, Dreimann M, Hempfing A, et al. Correlation of histopathological findings and magnetic resonance imaging in the spine of patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R143.
256. Jevtic V, Kos-Golja M, Rozman B, McCall I. Marginal erosive discovertebral “Romanus” lesions in ankylosing spondylitis demonstrated by contrast enhanced Gd-DTPA magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiol* 2000;29:27-33.
257. Romanus R, Yden S. Destructive and ossifying spondylitic changes in rheumatoid ankylosing spondylitis (pelvo-spondylitis ossificans). *Acta Orthop Scand* 1952;22:88-99.
258. Bennett AN, Rehman A, Hensor EMA, Marzo-Ortega H, Emery P, McGonagle D. Evaluation of the diagnostic utility of spinal magnetic resonance imaging in axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60(5):1331-1341.
259. Kenny JB, Hughes PL, Whitehouse GH. Discovertebral destruction in ankylosing spondylitis: the role of computed tomography and magnetic resonance imaging. *Br J Radiol* 1990;63(750):448-455.
260. Kabasakal Y, Garrett SL, Calin A. The epidemiology of spondylodiscitis in ankylosing spondylitis – a controlled study. *Br J Rheumatol* 1996;35(7):660-663.
261. Bennett AN, Rehman A, Hensor EMA, Marzo-Ortega H, Emery P, McGonagle D. The fatty Romanus lesion: a non-inflammatory spinal MRI lesion specific for axia spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2010;69(5):891-894.
262. Braun J, Baraliakos X, Golder W, Hermann KG, Listing J, Brandt J, et al. Analysing chronic spinal changes in ankylosing spondylitis: a systematic comparison of conventional x rays with magnetic resonance imaging using established and new scoring systems. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1046-1055.
263. Braun J, Baraliakos X, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with Infliximab. *Arthritis Rheum* 2003;48(4):1126-1136.
264. van der Heijde D, Landewé R, Hermann KG, Rudwaleit M, Østergaard M, Osstveen A, et al. Is there a preferred method for scoring activity of the spine by magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis? *J Rheumatol* 2007;34(4):871-873.
265. Maksymowych WP, Inman RD, Salonen D, Dhillon SS, Williams M, Stone M, et al. Spondyloarthritis research consortium of Canada magnetic resonance imaging index for assessment of sacroiliac joint inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005;53(5):703-709.
266. Maksymowych WP, Dhillon SS, Park R, Salonen D, Inman RD, Lambert RGW. Validation of the spondyloarthritis research consortium of Canada magnetic resonance imaging spinal inflammation index: Is it necessary to score the entire spine? *Arthritis Rheum* 2007;57(3):501-507.
267. Lukas C, Braun J, van der Heijde D, Hermann KGA, Rudwaleit M, Østergaard M, et al. Scoring inflammatory activity of the spine by magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis: a multireader experiment. *J Rheumatol* 2007;34(4):862-870.

268. Treitl M, Korner M, Becker-Gaab C, Tryzna M, Rieger J, Pfeifer KJ, et al. Magnetic resonance imaging assessment of spinal inflammation in patients treated for ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2008;35(1):126-136.
269. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, Igelmann M, Kalthoff L, Klink C, et al. The degree of spinal inflammation is similar in patients with axial spondylarthritis who report high or low levels of disease activity: a cohort study. *Ann Rheum Dis* 2012;71(7):1207-1211.
270. Madsen KB, Jurik AG. MRI grading method for active and chronic spinal changes in spondyloarthritis. *Clin Radiol* 2010;65(1):6-14.
271. Weber U, Zubler V, Zhao Z, Lambert RGW, Chan SM, Pedersen SJ, et al. Does spinal MRI add incremental diagnostic value to MRI of the sacroiliac joints alone in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis? *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):985-992.
272. Hermann KGA, Baraliakos X, van der Heijde D, Jurik AG, Landewé R, Marzo-Ortega H, et al. Descriptions of spinal MRI lesions and definition of a positive MRI of the spine in axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI study group. *Ann Rheum Dis* 2012;71(8):1278-1788.
273. Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES, Listing J, Braun J, Sieper J. MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(9):1276-1281.
274. Braun J, Landewé R, Hermann KGA, Han J, Yan S, Williamson P, et al. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with Infliximab. *Arthritis Rheum* 2006;54(5):1646-1652.
275. Baraliakos X, Brandt J, Listing J, Haibel H, Sörensen H, Rudwaleit M, et al. Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with Etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data. *Arthritis Rheum* 2005;53(6):856-863.
276. Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, Braun J. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor α receptor fusion protein Etanercept. *Arthritis Rheum* 52(4):1216-1223.
277. Sieper J, Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Haibel H, Rudwaleit M, et al. Persistent reduction of spinal inflammation as assessed by magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis after 2 yrs of treatment with the anti-tumour necrosis factor agent Infliximab. *Rheumatology* 2005;44:1525-1530.
278. Jarrett SJ, Sivera F, Cawkwell LS, Marzo-Ortega H, McGonagle D, Hensor E, et al. MRI and clinical findings in patients with ankylosing spondylitis eligible for anti-tumour necrosis factor therapy after a short course of etoricoxib. *Ann Rheum Dis* 2009;68(9):1466-1469.
279. Feydy A, Lavie-Brion MC, Gossec L, Lavie F, Guerini H, Nguyen C, et al. Comparative study of MRI and power Doppler ultrasonography of the heel in patients with spondylarthritis with and without heel pain and in controls. *Ann Rheum Dis* 2012;71(4):498-503.
280. Spadaro A, Iagnocco A, Baccano G, Ceccarelli F, Sabatini E, Valesini G. Sonographic-detected joint effusion compared with physical examination in the assessment of sacroiliac joints in spondylarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(10):1559-1563.
281. Ünlü E, Pamuk ÖN, Çakir N. Color and duplex Doppler sonography to detect sacroiliitis and spinal inflammation in ankylosing spondylitis. Can this method reveal response to anti-tumor necrosis factor therapy? *J Rheumatol* 2007;34(1):110-116.
282. Aydin SZ, Bas E, Basci O, Filippucci E, Wakefield RJ, Çelikel Ç, et al. Validation of ultrasound imaging for Achilles enthesal fibrocartilage in bovines and description of changes in humans with spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(12): 2165-2168.
283. D'Agostino MA, Aegerter P, Bechara K, Salliot C, Judet O, Chimenti MS, et al. How to diagnose spondyloarthritis early? Accuracy of peripheral enthesitis detection by power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2011;70(8):1433-1440.
380. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFASST study, Part 1. *Ann Rheum Dis* 2014;73:101-107.
387. Dougados M, Wood E, Combe B, Schaeferbeke T, Miceli-Richard C, Berenbaum F, et al. Evaluation of the nonsteroidal anti-inflammatory drug-sparing effect of etanercept in axial spondyloarthritis: results of the multicenter, randomized double-blind, placebo-controlled SPARSE study. *Arthritis Res Ther* 2014;16(6):481.
412. Callhoff J, Sieper J, Weiß A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):1241-1248.
421. Ren L, Luo R, Li J, Tang R, Zhu S, Wan L. Efficacy of antitumor necrosis factor(α) agents on patients with ankylosing spondylitis. *Am J Med Sci* 2013;346(6):455-461.
422. van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, Braun J, Borofsky M, Torre J, et al. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spine ankylosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1218-1221.
423. Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Elbaz M, Geher P, et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis* 2011;70(5):799-804.

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

453. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. Results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52(2):582-591.
454. Heldmann F, Brandt J, van der Horst-Bruinsma I, Landewé R, Sieper J, Burmester G, et al. The European Ankylosing Spondylitis Infliximab Cohort (EASIC): a European multicentre study for long term outcomes in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(4):672-680.
455. Bao C, Huang F, Khan MA, Fei K, Wu Z, Han C, et al. Safety and efficacy of golimumab in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial.
456. Deodhar A, Reveille JD, Harrison DD, Kim L, Lo KH, Leu JH, et al. Safety and efficacy of golimumab administered intravenously in adults with ankylosing spondylitis: results through week 28 of the GO-ALIVE study. *J Rheumatol* 2018;45(3):341-348.
457. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(8):2091-2102.
458. Huang F, Gu J, Zhu P, Bao C, Xu J, Xu H, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: results of a randomised, controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73(3):587-594.
459. Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:39-47.

Ward MM et al., 2019 [17].

American College of Rheumatology (ACR)

Spondylitis Association of America (SAA)

Spondyloarthritis Research and Treatment Network (SPARTAN)

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

Zielsetzung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- weder Gültigkeit, noch Verfahren zur Überwachung und Aktualisierung beschrieben.

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE

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

Tabelle 2: GRADE Working Group grades of evidence definitions

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

GoR

- A recommendation could be either in favour or against the proposed intervention and either strong or conditional.
- According to GRADE, a recommendation is categorized as strong if the panel is very confident that benefits of an intervention clearly outweigh the harms (or vice versa), that the quality of evidence is high, and that future research will likely not alter the conclusion. Strong recommendations can also be based on less evidence when there is substantial concern for risk of harm.
- Strong recommendations do not imply large clinical benefits from the intervention, but rather confidence in the evidence base.
- A conditional recommendation denotes uncertainty regarding the balance of benefits and harms, such as when the evidence quality is low or very low, or when the decision is sensitive to individual patient preferences, or when costs are expected to impact the decision. Thus, conditional recommendations refer to decisions in which incorporation of patient preferences is a particularly essential element of decision making.
- Judgments are based on the experience of the clinician panel members in shared decision making with their patients, as well as the experience and perspectives of the two patient panel members.
- Following ACR policy, the cost of an intervention was not formally considered in developing recommendations.

Sonstige methodische Hinweise

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

Empfehlungen

Recommendations for adults with active AS

Summary of the main recommendations (siehe Anhang Abbildung 8)

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

(Level of evidence: Low)

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

The efficacy of NSAIDs for symptom improvement in active AS has been established in many controlled trials. Evidence that continuous NSAID use results in slower rates of spinal fusion on radiographs over 2 years compared to on-demand NSAID use is inconsistent, with results of one trial of celecoxib suggesting less progression with continuous use, and one trial of diclofenac indicating no difference in progression (12,13). Despite the uncertainty regarding potential disease-modifying effects, the committee conditionally favored continuous use of NSAIDs in patients with active AS, primarily for controlling disease activity. The decision to use NSAIDs continuously may vary depending on the severity of symptoms, patient preferences, and comorbidities, particularly gastrointestinal and kidney comorbidities, and cardiovascular disease.

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

(Level of evidence: Low to moderate)

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

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

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

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

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

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

The efficacy of TNFi in patients with active AS has been demonstrated in 24 randomized controlled trials, most of which were short-term (6 months or shorter) placebo-controlled studies. Improvements were shown in patient-reported outcomes, composite response criteria, and spine and sacroiliac inflammation on magnetic resonance imaging (MRI). The panel judged that the evidence justified a strong recommendation for use of TNFi in

patients whose AS remained active despite treatment with NSAIDs. Indirect comparisons in network meta-analyses of clinical trials have not showed clinically meaningful differences in short-term efficacy among TNFi in the treatment of active AS. Direct comparisons among these medications are limited to a trial of ixekizumab versus its biosimilar, and a very small open-label trial of infliximab versus etanercept (22,23). The panel judged that the evidence did not support preference of 1 TNFi over any other for the typical patient.

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

(Level of evidence: High)

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

(Level of evidence: Very low)

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

(Level of evidence: Very low)

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

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

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

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

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

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

(Level of evidence: Very low)

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

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

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

We strongly recommend against treatment with systemic glucocorticoids.

(Level of evidence: Very low)

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

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

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

(Level of evidence: Very low)

Recommendations for adults with active or stable AS

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

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

Recommendations for adults with active nonradiographic axial SpA

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

We strongly recommend treatment with NSAIDs over no treatment with NSAIDs.
(Level of evidence: Very low)

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

We do not recommend any particular NSAID as the preferred choice.
(Level of evidence: Very low)

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

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

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

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

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

In adults with active nonradiographic axial SpA despite treatment with NSAIDs, we conditionally recommend treatment with TNFi over treatment with secukinumab or ixekizumab.
(Level of evidence: Very low)

In adults with active nonradiographic axial SpA despite treatment with NSAIDs, we conditionally recommend treatment with secukinumab or ixekizumab over treatment with tofacitinib.
(Level of evidence: Very low)

In adults with active nonradiographic axial SpA despite treatment with NSAIDs and who have contraindications to TNFi, we conditionally recommend treatment with secukinumab or ixekizumab over treatment with sulfasalazine, methotrexate, or tofacitinib.

(Level of evidence: Very low)

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

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

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

(Level of evidence: Very low)

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

We strongly recommend against treatment with systemic glucocorticoids.

(Level of evidence: Very low)

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

Referenzen:

12. Wanders A, van der Heijde D, Landewé R, Béhier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1756-1765.
13. Sieper J, Listing J, Poddubnyy D, Song IH, Hermann KG, Callhoff J, et al. Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS). *Ann Rheum Dis* 2016;75:1438-1443.
14. Khanna Sharma S, Kadiyala V, Naidu G, Dhir V. A randomized controlled trial to study the efficacy of sulfasalazine for axial disease in ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis* 2018;21:308-314.
15. Song IH, Hermann KG, Haibel H, Althoff CE, Listing J, Burmester GR, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:590-596.
16. Altan L, Bingol U, Karakoc Y, Aydiner S, Yurtkuran M, Yurtkuran M. Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2001;30:255-259.
17. Roychowdhury B, Bintley-Bagot S, Bulgen DY, Thompson RN, Tunn EJ, Moots RJ. Is methotrexate effective in ankylosing spondylitis? *Rheumatology* 2002;41:1330-1332.
18. Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Vazquez-Del-Mercado M, Muñoz-Valle JF, Gamez-Nava JI. Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31:1568-1574.
19. Haibel H, Brandt HC, Song IH, Brandt A, Listing J, Rudwaleit M, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:419-421.
20. Van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, Drescher E, Fleishaker D, Hendrikx T, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1340-1347.
22. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1605-1612.
23. Giardina AR, Ferrante A, Ciccio F, Impastato R, Miceli MC, Principato A, et al. A 2-year comparative open label randomized study of efficacy and safety of etanercept and infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2010;30:1437-1440.

26. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W, Higgins PD, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut* 2012;61:1693–1700.
27. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2017;376:1723–1736.
28. Rudwaleit M, Van den Bosch F, Kron M, Kary S, Kupper H. Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R117.
29. Paccou J, Solau-Gervais E, Houvenagel E, Salleron J, Luraschi H, Philippe P, et al. Efficacy in current practice of switching between anti-tumour necrosis factor- α agents in spondyloarthropathies. *Rheumatology* 2011;50:714–720.
30. Ciurea A, Exer P, Weber U, Tamborrini G, Steininger B, Kissling RO, et al. Does the reason for discontinuation of a first TNF inhibitor influence the effectiveness of a second TNF inhibitor in axial spondyloarthritis? Results from the Swiss Clinical Quality Management Cohort. *Arthritis Res Ther* 2016;18:71.
31. Souto A, Maneiro JR, Gomez-Reino JJ. Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of drug registries and health care databases. *Rheumatology* 2015;55:523–534.
32. Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, Rodevand E, Kaufmann C, Mowinckel P, et al. The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor α drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Care Res* 2008;59:234–240.

Spanish Society of Rheumatology (SER), 2018 [14].

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

Zielsetzung

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

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- A literature search was carried out using the MEDLINE database (via PubMed), EMBASE (Elsevier), the Cochrane Library (Wiley Online Library), and Cinahl (EBSCOhost).
- The question regarding physiotherapy was researched in PEDro (Physiotherapy Evidence Database).

- Literature and database searches were limited to those studies published after the creation of ESPOGUIA 2009, i.e., from the beginning of 2008. These searches were completed at the end of 2014.
- [...] if the results proved to be poor or inconsequential, then a supplemental search by hand among the bibliography in the most relevant documents was conducted. Further material was included after consulting with investigators and reviewers. This helped identify those studies published since the initial search until the current guideline were created, 2015.

LoE

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

GoR

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

Tabelle 3: Grades of Recommendation

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

Sonstige methodische Hinweise

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

Empfehlungen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

The latest SER Consensus also recommends biological therapy commencement in patients with Nr-axSpA when accompanied by high CRP and/or signs of inflammation in MRI (98). [8]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Referenzen:

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

70. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis* 2013;72(6):815-822.
75. Callhoff J, Sieper J, Weiss A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):1241-1248.
76. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatol* 2014;66(8):2091-2102.
77. Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):39-47.
78. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Maksymowych WP, Scott BB, Boice JA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, 16-week study of subcutaneous golimumab in patients with active non-radiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(10):2702-2712.
79. Lekpa FK, Poulain C, Wendling D, Soubrier M, De Bandt M, Berthelot JM, et al. Is IL-6 an appropriate target to treat spondyloarthritis patients refractory to anti-TNF therapy? A multicentre retrospective observational study. *Arthritis Res Ther* 2012;14(2):R53.
89. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, Sieper J, Braun J. Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2014;73(4):710-715.
90. Haroon N, Inman RD, Learch TJ, Weisman MH, Lee M, Rahbar MH, et al. The impact of tumor necrosis factor α inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2013;65(10):2645-2654.
98. Gratacos J, Diaz Del Campo Fontecha P, Fernandez-Carballido C, Juanola Roura X, Linares Ferrando LF, de Miguel Mendieta E, et al. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on the use of biological therapies in axial spondyloarthritis. *Reumatol Clin* 2018;14(6):320-333.
99. Arends S, Brouwer E, van der Veer E, Groen H, Leijnsma MK, Houtman PM, et al. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor- α blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther* 2011;13(3):R94.
100. Fagerli KM, Lie E, Heiberg MS, Van Der Heijde DMFM, Kalstad S, Mikkelsen K, et al. Predictors of ASDAS major improvement in patients with ankylosing spondylitis receiving their first TNF inhibitor. Results from a longitudinal observational study. *Arthritis Rheum* 2011;63(10).
101. Glinthorg B, Ostergaard M, Krogh NS, Dreyer L, Kristensen HL, Hetland ML. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69(11):2002-2008.
102. Maneiro JR, Souto A, Salgado E, Mera A, Gomez-Reino JJ. Predictors of response to TNF antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: systematic review and meta-analysis. *RMD open* 2015;1(1):e000017.
103. Gremese E, Bernardi S, Bonazza S, Nowik M, Peluso G, Massara A, et al. Body weight, gender and response to TNF- α blockers in axial spondyloarthritis. *Rheumatology* 2014;53(5):875-881.
104. Glinthorg B, Hojgaard P, Lund Hetland M, Steen Krogh N, Kollerup G, Jensen J, et al. Impact of tobacco smoking on response to tumour necrosis factor- α inhibitor treatment in patients with ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Rheumatology* 2016;55(4):659-668.
106. Baraliakos X, Borah B, Braun J, Baeten D, Laurent D, Sieper J, et al. Long-term effects of secukinumab on MRI findings in relation to clinical efficacy in subjects with active ankylosing spondylitis: an observational study. *Ann Rheum Dis* 2016;75(2):408-412.
107. Maksymowych WP, Salonen D, Inman RD, Rahman P, Lambert RG. Low-dose infliximab (3 mg/kg) significantly reduces spinal inflammation on magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis: a randomized placebo-controlled study. *J Rheumatol* 2010;37(8):1728-1734.
108. Song IH, Hermann K, Haibel H, Althoff CE, Listing J, Burmester G, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70(4):590-596.
109. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, Sieper J, Braun J. Radiographic progression in ankylosing spondylitis results after up to 8 years of infliximab treatment. *Arthritis Rheum* 2011;63(10).
110. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, Ostergaard M, Lambert RG. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum* 2009;60(1):93-102.

111. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64(5):1388-1398.
120. Dadoun S, Geri G, Paternotte S, Dougados M, Gossec L. Switching between tumour necrosis factor blockers in spondyloarthritis: a retrospective monocentre study of 222 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(6):1010-1013.
121. Glinthorg B, Ostergaard M, Krogh NS, Tarp U, Manilo N, Loft AG, et al. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor alpha inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2013;72(7):1149-1155.
122. Gulyas K, Bodnar N, Nagy Z, Szamosi S, Horvath A, Vancsa A, et al. Real-life experience with switching TNF- α inhibitors in ankylosing spondylitis. *Eur J Health Economics* 2014;15 Suppl 1:S93-100.
123. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Rodevand E, Koldingsnes W, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis* 2011;70(1):157-163.
124. Pavelka K, Fojtíková M, Hejduk K. Efficacy of the first and subsequent courses of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis - Results from the Czech National Register ATTRA. *Reumatologia* 2012;50(4):294-306.
125. Rudwaleit M, van den Bosch F, Kron M, Kary S, Kupper H. Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Res Ther* 2010;12(3):R117.
126. Braun J, Baraliakos X, Kiltz U. Secukinumab (AIN457) in the treatment of ankylosing spondylitis. *Expert Opin Biol Ther* 2016;16(5):711-722.
129. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther* 2005;7(3):R439-444.
130. Brandt J, Khariousov A, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Grassnickel L, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003;48(6):1667-1675.
131. Deng X, Zhang J, Zhang J, Huang F. Thalidomide reduces recurrence of ankylosing spondylitis in patients following discontinuation of etanercept. *Rheumatol Int* 2013;33(6):1409-1413.
132. Haibel H, Heldmann F, Braun J, Listing J, Kupper H, Sieper J. Long-term efficacy of adalimumab after drug withdrawal and retreatment in patients with active non-radiographically evident axial spondyloarthritis who experience a flare. *Arthritis Rheum* 2013;65(8):2211-2213.
133. Song IH, Althoff CE, Haibel H, Hermann KG, Poddubnyy D, Listing J, et al. Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis* 2012;71(7):1212-1215.
134. Borrás-Blasco J, Gracia-Perez A, Rosique-Robles JD, Castera ME, Abad FJ. Clinical and economic impact of the use of etanercept 25 mg once weekly in rheumatoid arthritis, psoriatic arthropathy and ankylosing spondylitis patients. *Expert Opin Biol Ther* 2014;14(2):145-150.
135. Cantini F, Niccoli L, Cassara E, Kaloudi O, Nannini C. Duration of remission after halving of the etanercept dose in patients with ankylosing spondylitis: A randomized, prospective, long-term, follow-up study. *Biologics* 2013;7:1-6.
136. De Stefano R, Frati E, De Quattro D, Menza L, Manganelli S. Low doses of etanercept can be effective to maintain remission in ankylosing spondylitis patients. *Clin Rheumatol* 2014;33(5):707-711.
137. Lee J, Noh JW, Hwang JW, Oh JM, Kim H, Ahn JK, et al. Extended dosing of etanercept 25 mg can be effective in patients with ankylosing spondylitis: a retrospective analysis. *Clin Rheumatol* 2010;29(10):1149-54.
138. Mörck B, Pullerits R, Geijer M, Bremell T, Forsblad-D'Elia H. Infliximab dose reduction sustains the clinical treatment effect in active HLAB27 positive ankylosing spondylitis: A two-year pilot study. *Mediators Inflamm* 2013; doi: 10.1155/2013/289845.
139. Navarro-Compán V, Moreira V, Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, Vargas-Lebrón C, Navarro-Sarabia F. Low doses of etanercept can be effective in ankylosing spondylitis patients who achieve remission of the disease. *Clin Rheumatol* 2011;30(7):993-996.
140. Paccou J, Baclé-Boutry MA, Solau-Gervais E, Bele-Philippe P, Flipo RM. Dosage adjustment of anti-tumor necrosis factor-alpha inhibitor in ankylosing spondylitis is effective in maintaining remission in clinical practice. *Journal Rheumatol* 2012;39(7):1418-1423.
141. Závada J, Uher M, Sisol K, Forejťová Š, Jarošova K, Mann H, et al. A tailored approach to reduce dose of anti-TNF drugs may be equally effective, but substantially less costly than standard dosing in patients with ankylosing spondylitis over 1 year: A propensity score-matched cohort study. *Ann Rheum Dis* 2016;75(1):96-102.

148. Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, Burgos-Vargas R, Vlahos B, Koenig AS, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 2011;63(6):1543-1551.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2017 [10].

Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management

Zielsetzung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Konsensusfindung erwähnt, aber nicht detailliert beschrieben,
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt,
- regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE

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

GoR

Interventions that must (or must not) be used

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

Interventions that should (or should not) be used

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

Interventions that could be used

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

Empfehlungen

Pharmacological interventions for axial symptoms of spondyloarthritis

13. First-line pharmacological management of axial spondyloarthritis

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

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

Switching or augmenting pharmacological interventions for spondyloarthritis

15. Second-line pharmacological management of axial spondyloarthritis

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

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

Biological DMARDs for spondyloarthritis

Recommendations from NICE technology appraisals

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

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

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

17.1.3. The choice of treatment should be made after discussion between the clinician and the patient about the advantages and disadvantages of the treatments available. This may include considering associated conditions such as extra-articular manifestations. If more than 1 treatment is suitable, the least expensive (taking into account administration costs and patient access schemes) should be chosen.

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

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

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

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

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

Van der Heijde D et al., 2017 [16].

Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)

European League Against Rheumatism (EULAR)

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

siehe auch: Regel A et al., 2017 [11],
Sepriano A et al., 2017 [13].

Zielsetzung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium,
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt,
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz,
- Konsensfindung beschrieben, aber kein formaler Konsensusprozess,
- Empfehlungen mit Graduierung identifizierbar, Verknüpfung mit der Evidenz nur indirekt über den Hintergrundtext zu den Empfehlungen möglich,
- regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

Two fellows under the guidance of the methodologist performed two SLRs: one on non-pharmacological and non-biological pharmacological treatment (AR) and one on biological and targeted synthetic DMARDs (AS). These SLRs focused on the studies published after the locking date of the SLRs for the previous update, that is, 2009 (Regel A et al., 2017 [11], Sepriano A et al., 2017 [13]).

Regel A et al., 2017 [11]

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

Sepriano A et al., 2017 [13]

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

LoE

Tabelle 4: Categories of Evidence

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

GoR

Tabelle 5: Strength of Recommendations

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

Sonstige methodische Hinweise

Sulfasalazin ist kein für die Indikation axiale Spondyloarthritis zugelassener Wirkstoff.

Empfehlungen

Behandlungsalgorithmus (siehe Anhang Abbildung 9)

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

Recommendation 5: Patients suffering from pain and stiffness should be use an NSAID as first-line drug treatment up to the maximum dose, taking risks and benefits into account. For patients who respond well to NSAIDs continuous use is preferred if symptomatic otherwise.

(Evidence level: 1a; Strength of Recommendation: A; Level of agreement: 9.4)

All task force members were still convinced of the virtues of NSAIDs administered in a full anti-inflammatory dosage. This can be based on the ASAS20 response of >70%, an ASAS40 response in >50% of the patients starting with an NSAID in early disease or 35% of patients in ASAS partial remission (68). Important consideration however needs to be given to the potential side effects of NSAIDs, especially when administered chronically. NSAIDs should therefore only be prescribed if patients are symptomatic. If so, treatment should be advised to the maximum tolerated dose, continuously weighing the risks against the benefits.

Moreover, while there is much discussion on the long-term safety of NSAIDs especially in relatively young patients, data from two studies have suggested that lack of exposure to NSAIDs is associated with an increase in mortality (69, 70).

Recommendation 6: Analgesics, such as paracetamol and opioid-(like) drugs, might be considered for residual pain after previously recommended treatments have failed, are contraindicated and/or poorly tolerated.

(Evidence level: 5; Strength of Recommendation: D; Level of agreement: 8.8)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

radiographic axSpA who have an increased CRP have the highest likelihood of treatment success (83, 84).

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

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

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

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

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

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

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

Referenzen:

26. Baeten D, Sieper J, Braun J, Baraliakos X, Dougados M, Emery P, et al. Secukinumab, an interleukin-17a inhibitor, in ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* 2015;373:2534–2548.
27. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, Aelion JA, Blanco R, Jui-Cheng T, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naïve and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann Rheum Dis* 2017;76(3):571-592.
68. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):101-107.
69. Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1921-1925.
70. Haroon NN, Paterson JM, Li P, Inman RD, Haroon N. Patients with ankylosing spondylitis have increased cardiovascular and cerebrovascular mortality: a population-based study. *Ann Intern Med* 2015;163(6):409-416.
79. Haibel H, Fendler C, Listing J, Callhoff J, Braun J, Sieper J. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):243-246.
80. Chen J, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD004800.

81. Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD004524.
82. Haibel H, Brandt HC, Song IH, Brandt A, Listing J, Rudwaleit M, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:419-421.
83. Arends S, Brouwer E, van der Veer E, Groen H, Leijnsma MK, Houtman PM, et al. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R94.
84. Grintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Dreyer L, Kristensen HL, Hetland ML. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69(11):2002-2008.
102. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Rødevand E, Koldingsnes W, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis* 2011;70(1):157-163.
103. Yates M, Hamilton LE, Elender F, Dean L, Doll H, MacGregor AJ, et al. Is Etanercept 25 mg once weekly as effective as 50 mg at maintaining response in patients with ankylosing spondylitis? A randomized control trial. *J Rheumatol* 2015;42(7):1177-1785.
104. Cantini F, Niccoli L, Cassarà E, Kaloudi O, Nannini C. Duration of remission after halving of the etanercept dose in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, prospective, long-term, follow-up study. *Biologics* 2013;7:1-6.
105. Song IH, Althoff CE, Haibel H, Hermann KG, Poddubnyy D, Listing L, et al. Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis* 2012;71(7):1212-1215.
106. Haibel H, Heldmann F, Braun J, Listing L, Kupper H, Sieper J. Long-term efficacy of adalimumab after drug withdrawal and retreatment in patients with active non-radiographically evident axial spondyloarthritis who experience a flare. *Arthritis Rheum* 2013;65(8):2211-2213.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 4 of 12, April 2021) am 19.04.2021

#	Suchfrage
1	[mh Spondylarthritis]
2	(((((spondylarthritis*) OR spondyloarthritis*) OR spondylit*) OR ankylosing) OR bechtere*) OR ankylopoietica):ti,ab,kw
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Apr 2016 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 19.04.2021

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

#	Suchfrage
	Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab])))
5	(#4) AND ("2016/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 19.04.2021

#	Suchfrage
1	Spondylarthrit[mh]
2	spondylarthrit*[tiab] OR spondyloarthrit*[tiab] OR spondylit*[tiab] OR ankylosing[tiab] OR bechtere*[tiab] OR ankylopoietica[tiab]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	(#4) AND ("2016/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Ajrawat P, Touma Z, Sari I, Taheri C, Diaz Martinez JP, Haroon N.** Effect of TNF-inhibitor therapy on spinal structural progression in ankylosing spondylitis patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis* 2020;23(6):728-743.
2. **Da Cruz Lage R, Marques CDL, Oliveira TL, Resende GG, Kohem CL, Saad CG, et al.** Brazilian recommendations for the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with axial spondyloarthritis. *Adv Rheumatol* 2021;61(1):4.
3. **Deodhar A, Chakravarty SD, Cameron C, Peterson S, Hensman R, Fogarty S, et al.** A systematic review and network meta-analysis of current and investigational treatments for active ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2020;39(8):2307-2315.
4. **Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh).** Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen; S3-Leitlinie [online]. AWMF-Registernummer 060-003. Version 2019. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019. [Zugriff: 19.04.21]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-003l_S3_Axiale-Spondyloarthritis-Morbus-Bechterew-Fruehformen-2019-10.pdf.
5. **Fan M, Liu J, Zhao B, Wu X, Li X, Gu J.** Indirect comparison of NSAIDs for ankylosing spondylitis: Network meta-analysis of randomized, double-blinded, controlled trials. *Exp Ther Med* 2020;19(4):3031-3041.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Axiale Spondyloarthritis) vom 21. Januar 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 19.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4668/2021-01-21_AM-RL-XII_Ixekizumab_D-569_BAnz.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab (neues Anwendungsgebiet) vom 02. Juni 2016 [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 19.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2602/2016-06-02_AM-RL-XII_Secukinumab-nAWG_D-202_BAnz.pdf.
8. **Gratacós J, Díaz Del Campo Fontecha P, Fernández-Carballido C, Juanola Roura X, Linares Ferrando LF, de Miguel Mendieta E, et al.** Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on the Use of Biological Therapies in Axial Spondyloarthritis. *Reumatol Clin* 2018;14(6):320-333.
9. **Karmacharya P, Duarte-Garcia A, Dubreuil M, Murad MH, Shahukhal R, Shrestha P, et al.** Effect of therapy on radiographic progression in axial spondyloarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol* 2020;72(5):733-749.
10. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management [online]. London (GBR): NICE; 2017. [Zugriff: 19.04.2021]. (NICE guideline; Band 65). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng65>.

11. **Regel A, Sepriano A, Baraliakos X, van der Heijde D, Braun J, Landewé R, et al.** Efficacy and safety of non-pharmacological and non-biological pharmacological treatment: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *RMD Open* 2017;3(1):e000397.
12. **Resende GG, Meirelles ES, Marques CDL, Chiereghin A, Lyrio AM, Ximenes AC, et al.** The Brazilian Society of Rheumatology guidelines for axial spondyloarthritis - 2019. *Adv Rheumatol* 2020;60(1):19.
13. **Sepriano A, Regel A, van der Heijde D, Braun J, Baraliakos X, Landewé R, et al.** Efficacy and safety of biological and targeted-synthetic DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *RMD Open* 2017;3(1):e000396.
14. **Spanish Society of Rheumatology (SER).** Clinical practice guideline for the treatment of patients with axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis [online]. Madrid (ESP): SER; 2018. [Zugriff: 19.04.2021]. URL: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/03/ENGLISH_GPC_Tratamiento_EspAax_APs_2018_DEF.pdf.
15. **Ungprasert P, Erwin PJ, Koster MJ.** Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with active ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2017;36(7):1569-1577.
16. **van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al.** 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):978-991.
17. **Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al.** 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019;71(10):1285-1299.

Anhang

Tabelle 1: Study characteristics (Deodhar et al. 2020[3])

APPENDIX S1 - STUDY-AND-PATIENT-CHARACTERISTICS-OF-THE-INCLUDED-STUDIES[¶]

Study [¶]	Duration [¶] used in the NMA (weeks) [¶]	Phase [¶]	Treatments [¶]	n [¶]	Age (years) [¶]	Male [¶] (%) [¶]	Race White [¶] (%) [¶]	HLA-B*27 [¶] (%) [¶]	Disease [¶] duration [¶] (years) [¶]	Baseline [¶] BASDAI [¶] (cm) [¶]	Baseline [¶] BASFI [¶] (cm) [¶]	Baseline [¶] CRP [¶] (mg/l) [¶]	MTX [¶] use [¶] (%) [¶]
TNF-inhibitors [¶]													
Deodhar-2018 [¶] (GO-ALIVE)(1) [¶]	16 [¶]	III [¶]	GOL-IV-2- mg/kg [¶] PBO [¶]	105 [¶]	38.4(10.1) [¶]	81.9 [¶]	NR [¶]	89.9 [¶]	5.6(6.6) [¶] 5.5(5.9) [¶]	7.0(1.2) [¶] 7.1(1.2) [¶]	6.3(1.9) [¶] 6.1(2.0) [¶]	20.0(18.2) [¶] 19.3(16.7) [¶]	14.3 [¶] 20.4 [¶]
Inman-2008(2) [¶]	14 [¶]	III [¶]	GOL-SC-50-mg- Q4W [¶] GOL-SC-100- mg-Q4W [¶] PBO [¶]	138 [¶] 140 [¶] 78 [¶]	38.0(12.6) [¶] 38.0(12.6) [¶] 41.0(14.1) [¶]	73.9 [¶] 70.0 [¶] 70.5 [¶]	74.6 [¶] 72.9 [¶] 73.1 [¶]	81.8 [¶] 84.3 [¶] 84.6 [¶]	11.0(9.6) [¶] 11.0(10.0) [¶] 16.0(13.3) [¶]	6.6(1.5) [¶] 7.0(1.4) [¶] 6.6(1.5) [¶]	5.0(2.6) [¶] 5.4(2.9) [¶] 4.9(2.4) [¶]	11(15) [¶] 9(15.6) [¶] 11.5(15.6) [¶]	21 [¶] 20 [¶] 19.2 [¶]
Bao-2014(3) [¶]	16 [¶]	III [¶]	GOL-SC-50-mg- Q4W [¶] PBO [¶]	108 [¶] 103 [¶]	30.5(10.3) [¶] 30.6(8.6) [¶]	83.3 [¶] 82.9 [¶]	NR [¶] NR [¶]	NR [¶] NR [¶]	4.2(5.22) [¶] 3.7(3.9) [¶]	6.6(1.3) [¶] 6.5(1.5) [¶]	5.0(2.4) [¶] 5.0(2.4) [¶]	21(21) [¶] 19(20) [¶]	19.4 [¶] 21.9 [¶]
Braun-2002(4) [¶]	12 [¶]	NR [¶]	IFX-5-mg/kg [¶] PBO [¶]	34 [¶] 33 [¶]	40.6(8.0) [¶] 39.0(9.1) [¶]	68.0 [¶] 63.0 [¶]	NR [¶] NR [¶]	91.0 [¶] 88.0 [¶]	16.4(8.3) [¶] 14.9(9.3) [¶]	6.5(1.2) [¶] 6.3(1.4) [¶]	5.4(1.8) [¶] 5.1(2.2) [¶]	18(12) [¶] 15(19) [¶]	Not- allowed [¶] Not- allowed [¶]
van-der-Heijde- 2005 [¶] (ASSERT)(5) [¶]	12 [¶]	III [¶]	IFX-5-mg/kg [¶] PBO [¶]	201 [¶] 78 [¶]	40.0(11.1) [¶] 41.0(9.6) [¶]	78.1 [¶] 87.2 [¶]	98 [¶] 97.4 [¶]	86.5 [¶] 88.5 [¶]	7.7(8.6) [¶] 13.2(10.5) [¶]	6.6(1.7) [¶] 6.5(1.4) [¶]	5.7(1.9) [¶] 6.0(2.3) [¶]	17(19) [¶] 17(19) [¶]	Not- allowed [¶] Not- allowed [¶]
van-der-Heijde- 2006 (A)(6) [¶]	12 [¶]	III [¶]	ADA-40-mg- QOW [¶] PBO [¶]	208 [¶] 107 [¶]	41.7(11.7) [¶] 43.4(11.3) [¶]	75.5 [¶] 73.8 [¶]	NR [¶] NR [¶]	78.4 [¶] 79.4 [¶]	11.3(10.0) [¶] 10.0(8.3) [¶]	6.3(1.7) [¶] 6.3(1.7) [¶]	5.2(2.2) [¶] 5.6(2.2) [¶]	18(22) [¶] 22(29) [¶]	9.6 [¶] 7.5 [¶]
Makymovych- 2008(7) [¶]	12 [¶]	III [¶]	ADA-40-mg- QOW [¶] PBO [¶]	38 [¶] 44 [¶]	41.9(11.1) [¶] 40.0(10.9) [¶]	76.3 [¶] 81.8 [¶]	NR [¶] NR [¶]	86.8 [¶] 81.8 [¶]	14.5(9.0) [¶] 12.1(8.7) [¶]	6.2(1.7) [¶] 6.5(1.6) [¶]	5.3(2.0) [¶] 5.6(2.2) [¶]	18(17) [¶] 23(26) [¶]	10.5 [¶] 9.1 [¶]
Hu-2012(8) [¶]	12 [¶]	NR [¶]	ADA-40-mg- QOW [¶] PBO [¶]	26 [¶] 20 [¶]	28.2(6.9) [¶] 27.4(7.2) [¶]	92.3 [¶] 100.0 [¶]	NR [¶] NR [¶]	96.2 [¶] 95.0 [¶]	7.4(5.7) [¶] 7.6(4.6) [¶]	5.9(1.4) [¶] 6.2(1.1) [¶]	3.7(2.1) [¶] 3.9(2.0) [¶]	25(23) [¶] 32(29) [¶]	MTX [¶] MTX [¶]
Huang-2014(9) [¶]	12 [¶]	III [¶]	ADA-40-mg- QOW [¶] PBO [¶]	229 [¶] 115 [¶]	30.1(8.7) [¶] 29.6(7.5) [¶]	80.8 [¶] 82.6 [¶]	NR [¶] NR [¶]	95.6 [¶] 94.8 [¶]	3.0(3.8) [¶] 3.0(3.2) [¶]	6.0(1.4) [¶] 6.2(1.4) [¶]	4.3(2.3) [¶] 4.4(2.3) [¶]	22(24) [¶] 23(30) [¶]	22.7 [¶] 21.7 [¶]
Landewe [¶]	12 [¶]	III [¶]	CZP-200-mg- PBO [¶]	63 [¶]	41.0(10.8) [¶]	72.3 [¶]	NR [¶]	81.5 [¶]	8.8(5.4) [¶]	6.5(1.7) [¶]	5.6(2.3) [¶]	23(30) [¶]	NR [¶]

Tabelle 2: Study characteristics (Karmacharya et al. 2020 [9])

Author, Year	Study Design	Follow-up duration (years)	AS/ AxSpA characteristics	Treatment			Control				
				Drug	N	Disease duration, yrs (SD)	Baseline mSASSS (SD)	Drug	N	Disease duration, yrs (SD)	Baseline mSASSS (SD)
TNFi											
Baraliakos 2005 [42]	Open label extension of RCT	2	Active AS	Infliximab 5 mg/kg IV every 6 wk	41	15.5 (7.5)	12.1 (16.9)	No TNFi, GESPIC historical cohort	41	5.5 (2.25)	5.9 (13.4)
Baraliakos 2007 [22]	Open label extension of RCT	4	Active AS (same cohort as 2005 study)	Infliximab 5 mg/kg IV every 6 wk	33	19.0 (23.4)	11.6 (15.3)	No TNFi, OASIS historical cohort	132	11.7 (9.3)	12.7 (17.4)
van der Heijde (I) 2008 [24]	Open label extension of 24 week RCT	2	Active AS (ASSERT cohort)	Infliximab 5 mg/kg IV every 6 wk after loading dose	201	10.2 (8.7)	17.7 (17.9)	No TNFi, OASIS historical cohort-matched	70	9.9 (8.8)	17.5 (19.1)
van der Heijde (E) 2008 [23]	Open label extension of 24 week RCT	2	AS	Etanercept 25 mg SC twice a wk	257	10 (8.5)	14 (17.6)	No TNFi, OASIS historical cohort (meeting RCT entry criteria)	76	12 (9.8)	19 (20.8)
van der Heijde 2009 [21]	Open label extension of 24 week RCT	2	AS (Canadian [M03-606] study and the ATLAS study group)	Adalimumab 40 mg SC every other week	307	19.8 (19.3)	19.8 (19.3)	No TNFi, OASIS historical cohort (eligible patients)	77	11.3 (8.7)	15.8 (17.6)
Pedersen 2011 [45]	Cohort study	2	AS	Infliximab 3 or 5 mg/kg (11), etanercept 25 mg twice a wk (10), adalimumab 40 mg every other wk (2)	23	18.2 (11.4)	14.5 916.1	No TNFi, standard therapy	27	15 (10)	10.0 (12.1)
Haroon 2013 [27]	Cohort, prospective	1.5 to 9	AS	TNFi- type and dose not specified	201	-	-	No TNFi	133	-	-
Kang 2013 [46]	Cohort study	2	AS	Infliximab, etanercept or adalimumab	26	9.5 (5.1)	4.0 (6.6)	No TNFi (NSAID and/or MTX or SSZ)	37	8.0 (4.5)	3.7 (6.8)



Author, Year	Study Design	Follow-up duration (years)	AS/ AxSpA characteristics	Drug	N	Disease duration, yrs (SD)	Baseline mSASS (SD)	Drug	N	Disease duration, yrs (SD)	Baseline mSASS (SD)
				Treatment				Control			
Min 2014 [38]	Cohort, retrospective, single-center	8	AS	TNFi- type and dose not specified	14	-	-	Continuous NSAIDs	12	-	-
Braun 2014 [35]	Phase 3, multicentric, randomized, placebo-controlled, double-blind, placebo crossover	2 (104 wk)	Active AS (GO-RAISE trial)	Golimumab 50 or 100 mg every 4 wk	233	7.25 (35.59)	12.64 (17.71)	Placebo, crossover to golimumab 50 mg at wk 16 or 24	66	5.20 (45.94)	16.1 (18.7)
		4	Active AS (GO-RAISE trial)	Golimumab 50 or 100 mg every 4 wk	233	7.25 (35.59)	12.64 (17.71)	Placebo, crossover to golimumab 50 mg at wk 16 or 24	66	5.20 (45.94)	16.1 (18.7)
Baraliakos 2014 [43]	Open label extension of RCT	8	AS (DIKAS)	Infliximab 5 mg/kg IV every 6 wk	22	15.8 (8.5)	13.2 (17.6)- adjusted to 13.8 for comparison	No TNFi, Herne historical cohort	34	20.7 (5.7)	14.2 (13.8)- adjusted to 13.8 for comparison
Chung 2015 [47]	Clinical trial	4 (42-66 mo)	AS	TNFi- type and dose not specified	25	4.15 (4.02)	-	No TNFi	25	2.13 (1.73)	-
Minhas 2016 [25]	Cohort, prospective	≥2, up to >10 (Median= 3)	AS (PSOAS cohort)	TNFi (>50% of FU)- type and dose not specified	630 (total)	-	-	No TNFi (<50% of FU period)	630 (total)	-	-
Kim 2016 [48]	Cohort, prospective	5	AS (OKSAR cohort)	TNFi- type and dose not specified	269	11.33 (7.51)	18.87 (17.96)	TNF naïve	341	8.04 (6.57)	15.68 (15.49)
Dougados 2018 [41]	Open label extension of RCT	2	Nr-axSpA (EMBARC trial)	Etanercept 25 mg SC twice a wk	162	2.4 (1.8)	Baseline total SJJ score-1.5 (1.2)	No biologics, Contemporary DESIR cohort	193	1.70 (1.0)	Baseline SJJ score= 1.9 (1.6)
Molnar 2018 [34]	Cohort study	10 (2 year radiographic interval progression)	AS (patients fulfilling modified NY criteria for AS from SCQM AxSpA cohort)	Any TNFi before radiographic interval, NSAIDs	163	13.8 (9.7)	6.6 (12.5)	No TNFi before radiographic interval	269	-	-
Gensler 2018 [26]	Cohort, prospective	2, 4	AS (PSOAS cohort)	TNFi- type and dose not specified	239	16.8 (12.5)	14.2 (19.6)	No TNFi	280	16.8 (12.5)	14.2 (19.6)
Park 2019 [44]	Cohort study, single center	4	Early AS (<10 year symptom duration)	TNFi- type and dose not specified	135	2.7 (2.6)	6.2 (9.9)	NSAIDs, Control group from different institution	80	0.7 (1.8)	7.3 (10.8)

Author, Year	Study Design	Follow-up duration (years)	AS/ AxSpA characteristics	Drug	Treatment N	Disease duration, yrs (SD)	Baseline mSASSS (SD)	Drug	Control N	Disease duration, yrs (SD)	Baseline mSASSS (SD)	
Secukinumab												
Braun 2018 [51]	Retrospective analysis of RCT	2	AS (MEASURE 1)	Secukinumab 150 mg or 75 mg IV every 4 wk	168	-	9.55 (14.14)	Biologic-naïve (on NSAIDs only), ENRADAS	69	-	9.95 (13.76)	

AS- ankylosing spondylitis (defined as meeting modified New York criteria), axSpA- axial spondyloarthritis, nr- non-radiographic, N- number of participants, wk-week, SD- standard deviation, mSASSS- modified Stoke AS Spine Score, TNF- tumor necrosis factor alpha, NSAIDs- non-steroidal anti-inflammatory drugs, BASRI(Bath AS Radiology Index), SII- sacroiliac joint, OASIS -Outcome Assessment in Ankylosing Spondylitis, ASSERT-Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy, ATLAS- Adalimumab Trial Evaluating Long-term Efficacy and Safety for Ankylosing Spondylitis, SCQM- Swiss Clinical Quality Management, GESPIC- early German AS cohort, DIKAS- Deutsche Infliximab Kohorte für AS, GO-RAISE- golimumab in ankylosing spondylitis, PSOAS- Prospective Study of Outcomes in Ankylosing Spondylitis, GLAS- Groningen Leeuwarden AS, ENRADAS- Effects of NSAIDs on Radiographic Damage in Ankylosing Spondylitis, DESIR- French Cohort of Undifferentiated Spondyloarthritis, REGISPONSER- Spanish National Registry of Spondyloarthropathies.

Tabelle 3: RoB Assessment (Karmacharya et al. 2020[9])

Author, Year	Selection				Comparability		Outcome			Overall quality of study
	Representativeness of the exposed cases	Representativeness of the non-exposed group	Ascertainment of exposure	Determination that outcome not present initially	Study controls for age, sex	Study controls for other factors	Assessment of outcome	Long enough follow-up	Adequacy of follow-up	
TNFα										
Baraliakos 2005	yes	no	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	Good
Baraliakos 2007	yes	no	yes	yes	yes	no	yes	yes	yes	Good
van der Heijde (E) 2008	yes	no	yes	yes	yes	no	yes	yes	yes	Good
van der Heijde (I) 2008	yes	no	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	Good
van der Heijde 2009	yes	no	yes	yes	yes	no	yes	yes	yes	Good
Pedersen 2011	yes	yes	yes	yes	yes	no	yes	yes	yes	Good
Haroon 2013	yes	yes	yes	yes	yes	yes (propensity-matched)	yes	yes	yes	Good
Kang 2013	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	Good
Baraliakos 2014	yes	no	yes	yes	yes	yes	yes	yes	yes	Good
Min 2014	yes	yes	yes	yes	no mention	no mention	yes	yes	yes	Poor

Chung-2015 ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	no ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	Good ^a	⌘
Kim-2016 ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes (propensity- matched) ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	Good ^a	⌘
Minhas-2016 ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	Good ^a	⌘
Molnar-2018 ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	Good ^a	⌘
Dougados- 2018 ^a	yes ^a	no ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	Good ^a	⌘
Gensler-2018 ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	Good ^a	⌘
Park-2019 ^a	yes ^a	no--separate- cohort-used ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes (propensity- matched) ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	Good ^a	⌘
NSAIDs^a											
Poddubnyy- 2012 ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	Good ^a	⌘
Haroon-2013 ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	Good ^a	⌘
Schiotis-2013- abs ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	no ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	Good ^a	⌘
Minhas-2016 ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	Good ^a	⌘
Molnar-2018 ^a	yes ^a	yes ^a	no ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	Good ^a	⌘
Rumyantseva- 2018 ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	no ^a	no ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	Poor ^a	⌘
Secukinumab^a											
braun-2018 ^a	yes ^a	no ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	yes ^a	Good ^a	⌘

Study/year ^a	Randomizati on-process ^a	Deviations from the intended interventions ^a	Missing outcome data ^a	Measurement of the outcome ^a	Selection of the reported results ^a	Overall risk of bias ^a	
TNF-inhibitor^a							
Braun-2014 ^a	low ^a	some concerns ^a	some concerns (missing data at wk-208 extrapolated) ^a	low ^a	low ^a	low ^a	
NSAID^a							
Wanders-2005 ^a	low ^a	high ^a	some concerns ^a	low ^a	low ^a	high ^a	
Sieper-2016 ^a	low ^a	high ^a	some concerns ^a	low ^a	low ^a	high ^a	

Supplementary File 2A. Risk of bias of the included studies: i) New-Castle Ottawa scale for observational cohort studies, and ii) Revised Cochrane risk-of-bias tool (RoB-2.0) for randomized controlled trials.[¶]

Abbildung 1: Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien (Ungrasert P et al., 2017 [15])

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

Tabelle 4 Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (Resende et al., 2020 [12])

Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001)					
Level	Therapy-/Prevention,- Aetiology/-Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/¶ symptom-prevalence-study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity*) of RCTs ¶	SR (with homogeneity*) of inception-cohort studies; CDR† validated in different populations	SR (with homogeneity*) of Level-1 diagnostic studies; CDR† with 1b studies from different clinical centres	SR (with homogeneity*) of ¶ prospective-cohort ¶ studies	SR (with homogeneity*) of Level-1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow ¶ Confidence Interval) ¶	Individual inception-cohort study with >-80% follow-up; CDR† validated in a single population	Validating** cohort study with ¶ good+++ reference standards; or CDR† tested within one clinical centre	Prospective-cohort study ¶ with good follow-up****	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
1c	All or none §	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts ††	All or none case-series	Absolute better value or worse value analyses ††††
2a	SR (with homogeneity*) of cohort studies	SR (with homogeneity*) of either retrospective-cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity*) of Level > 2 diagnostic studies	SR (with homogeneity*) of ¶ 2b and better studies	SR (with homogeneity*) of Level ¶ 2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low-quality RCT; e.g., <80% follow-up) ¶	Retrospective-cohort study or ¶ follow-up of untreated control ¶ patients in an RCT; Derivation of ¶ CDR† or validated on split-sample §§§ only	Exploratory** cohort study with ¶ good+++ reference standards; ¶ CDR† after derivation, or validated only on splits-ample §§§ or databases	Retrospective-cohort study, or poor follow-up ¶	Analysis based on clinically sensible ¶ costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	“Outcomes” Research; Ecological studies	“Outcomes” Research	¶	Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity*) of case-control studies	¶	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and ¶ better studies
3b	Individual Case-Control Study	¶	Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive-cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations
4	Case-series (and poor-quality cohort and case-control studies §§) ¶	Case-series (and poor-quality ¶ prognostic cohort studies***) ¶	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit ¶ critical appraisal, or based on ¶ physiology, bench research or ¶ “first-principles”	Expert opinion without explicit ¶ critical appraisal, or based on ¶ physiology, bench research or ¶ “first-principles” ¶	Expert opinion without explicit ¶ critical appraisal, or based on ¶ physiology, bench research or ¶ “first-principles” ¶	Expert opinion without ¶ explicit critical appraisal, ¶ or based on physiology, ¶ bench research or “first ¶ principles”	Expert opinion without explicit ¶ critical appraisal, or based on ¶ economic theory or “first ¶ principles”

Tabelle 5: Oxford Klassifikation (Stand 2009) (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, 2019)

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

***SpPins** die Spezifität ist so hoch, dass ein positives Ergebnis die Diagnose bestätigt, **SnNouts** die Sensitivität ist so hoch, dass ein negatives Ergebnis die Diagnose ausschließt.

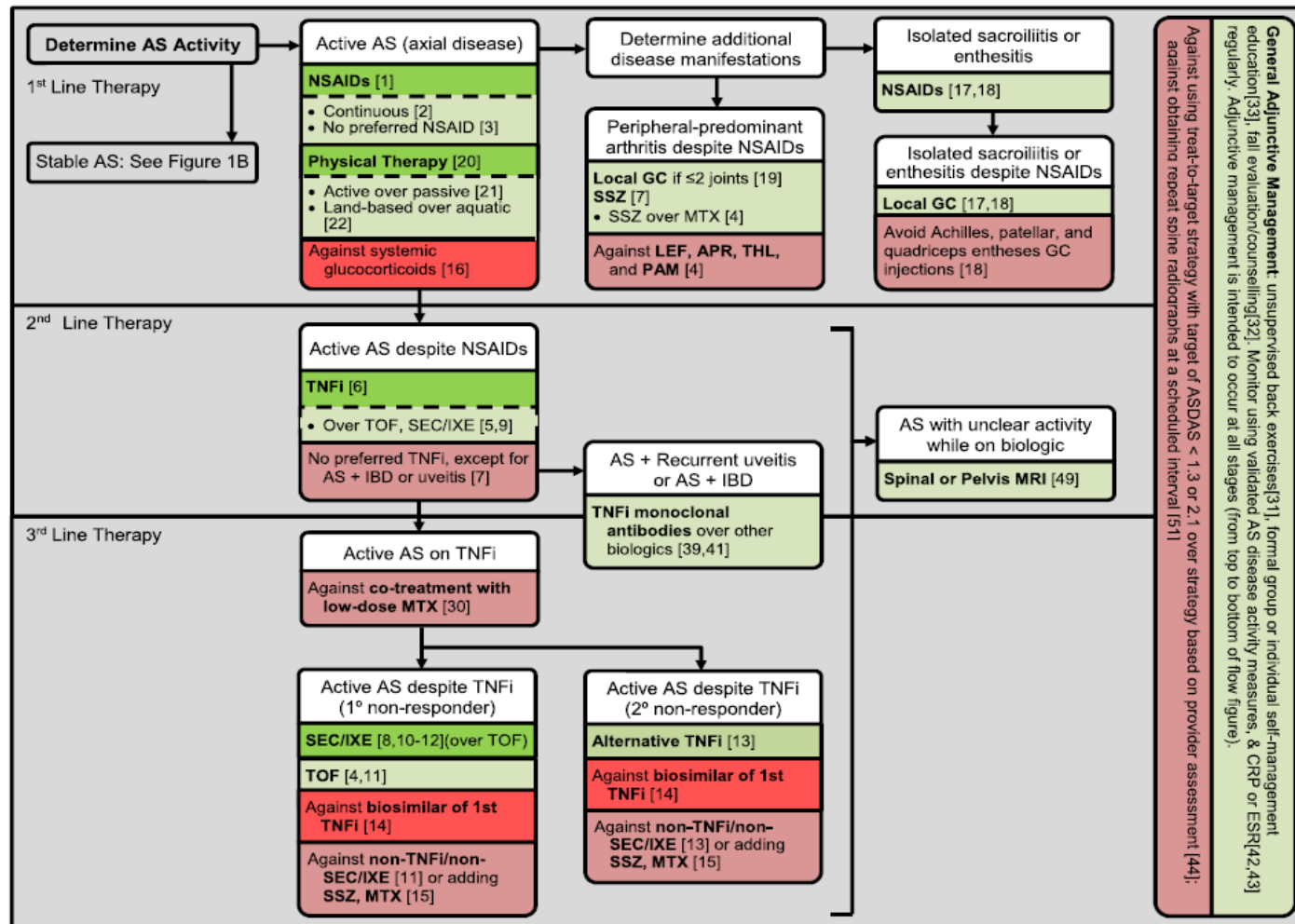
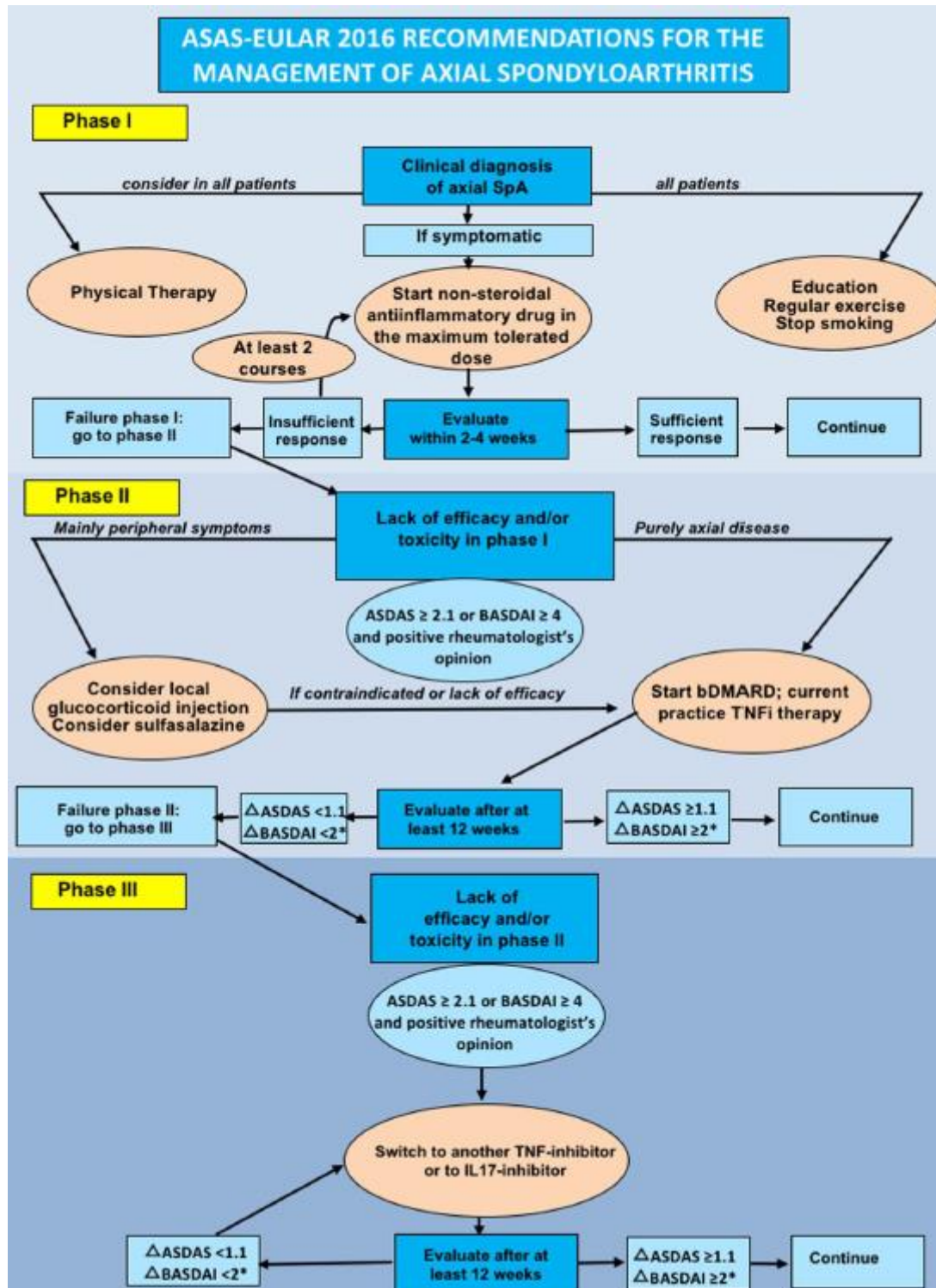


Abbildung 2: Summary of the main recommendations for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis (Ward MM et al., 2019 [17])

Abbildung 3: Algorithm based on the ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis (Van der Heijde D et al., 2017 [16])



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

Kontaktdaten

DGf Rheumatologie (DGRh), Deutsche Wirbelsäulengesellschaft (DWG), DGf Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Definition einer „aktiven axialen Spondyloarthritis“: Es wird vorausgesetzt, dass unter einer aktiven axSpA Erkrankung eine Erkrankung mit hoher Krankheitsaktivität verstanden wird. Eine hohe Krankheitsaktivität wird sowohl durch Patientenselbstauskunft als auch durch den Nachweis objektiver Entzündungszeichen (CRP oder Bildgebung wie MRT) nachgewiesen. Zur Erfassung der selbstberichteten Krankheitsaktivität wird der Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) und als Compound-Messinstrument (BASDAI Fragen plus CRP/BSG plus Patientenglobalurteil) der Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) verwendet (1)

Die Therapie bei Patienten mit axSpA richtet sich nach der Höhe der Krankheitsaktivität und nach dem Ausmaß der Funktionseinschränkungen. Wie grundsätzlich sonst auch ist immer eine differenzialdiagnostische Abklärung von Rückenschmerzen erforderlich, so dass als Standard im Management der Erkrankung zunächst die differenzialdiagnostische Einordnung von Rückenschmerzen (u.a. Degeneration, Fraktur, Fibromyalgie) vor Beginn und Änderung einer Therapie erfolgen muss. Bei symptomatischen Patienten kommt gemäß der S3-Leitlinie „Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen“ der Einsatz von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) bei symptomatischen Patienten mit axialer SpA als Mittel der ersten Wahl in Frage (E8-10, LL2019, Empfehlungsgrad A) (2). Dabei ist in der Regel zur Erlangung von Symptomkontrolle die Therapie in maximaler Dosierung über einen Zeitraum von 4 Wochen erforderlich. Wenn das erste NSAR innerhalb von 2 Wochen nicht zu einer Reduktion der Krankheitsaktivität geführt hat, sollte ein zweites NSAR für weitere 2-4 Wochen verordnet werden (E8-13, LL2019, Empfehlungsgrad B). Bei Patienten mit persistierend hoher entzündlicher Krankheitsaktivität und unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene NSAR-Therapie oder Unverträglichkeit von NSAR soll eine Therapie mit Biologika begonnen werden (E8-15, LL2019, Empfehlungsgrad A). Diese Empfehlungen finden sich gleichlautend auch in den internationalen ASAS/EULAR Empfehlungen für das Management der axSpA (3).

Der Behandlungsstandard in der Behandlung von Erwachsenen mit axialen Spondyloarthritis, die auf eine vorangegangene NSAR-Therapie nicht ausreichend angesprochen haben, ist also die Einleitung einer Biologika Therapie. Als Biologika sind TNF Inhibitoren und IL-17 Inhibitoren für Patienten mit axSpA zugelassen. IL-17 Inhibitoren sind für beide Formen der axialen SpA zugelassen und TNF Inhibitoren sind bis auf Infliximab (nur r-axSpA) für beide Formen der axialen SpA zugelassen. Für Patienten mit r-axSpA reicht der Nachweis der selbstberichteten Krankheitsaktivität aus (operationalisiert durch einen BASDAI Schwellenwert von ≥ 4), bei der nr-axSpA sind neben dem erhöhten BASDAI Wert auch noch der objektive

Nachweis von Entzündung (entweder CRP oder Nachweis einer Entzündung in dem MRT der SIG) notwendig.

Mit der Zulassung von Upadacitinib für die r-axSpA ist jetzt ein dritter Wirkmechanismus neben TNF Inhibitoren und IL-17 Inhibitoren zugelassen. Die Zulassungsstudie ist publiziert, die Ergebnisse sind aufgrund der Aktualität noch nicht in der Leitlinie enthalten und es zählt aktuell nicht zum Behandlungsstandard (4).

Was wird in der Indikation unter einer konventionellen Therapie verstanden?

Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen.

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

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

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

Körperliche Aktivität stellt neben der gewöhnlich parallellaufenden medikamentösen Therapie eine wesentliche Säule im Behandlungskonzept der axialen SpA dar. Ziele der Bewegungstherapie sind nicht nur der Erhalt der körperlichen Beweglichkeit und die Verminderung der Steifheit, sondern auch die Schmerzreduktion, eine verbesserte Haltung, Koordination, Sturzprophylaxe und der Erhalt der funktionalen Gesundheit. Die körperliche Aktivität sollte sich auf die Bereiche kardiorespiratorisches Training, Widerstandsübungen, Dehnungen und Stabilisationsübungen erstrecken. Nicht-medikamentöse Therapieoptionen existieren für folgende Methoden: Bewegungstherapien (angeleitete Einzelkrankengymnastik, Eigenübungsprogramm im Rahmen der häuslichen Bewegungstherapie, angeleitete Gruppentherapien und eine Kombination, Balneotherapie als auch Übungen im Trockenen), manuelle Therapie. Hyperthermie/Kältetherapie, Elektrotherapie und ggf. Ergotherapie.

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

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

Lokale Injektionstherapie

Die lokale Applikation von Glukokortikoiden in periphere Gelenke, Sehnenansatzbereiche, der Wirbelsäule und Sakroiliakal-Gelenke ist eine Möglichkeit zur symptomatischen Therapie. Ziel ist die Verbesserung der Mobilität, der Schmerzreduktion und somit der Lebensqualität. In den Empfehlungen der Leitlinie kann als Therapieoption die Injektion in diesen Arealen durchgeführt werden (E8-28, E8-29 LL2019).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen

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

Bei Patienten mit axialer SpA, die auf NSAR nicht ausreichend gut angesprochen haben, und bei denen eine Biologika Therapie indiziert ist, richtet sich der behandelnde Arzt nach dem Schweregrad der Erkrankung (r-axSpA oder nr-axSpA) und nach dem Ausmaß extraartikulärer Manifestationen.

-Schweregrad: Sowohl TNF Inhibitoren als auch IL-17 Inhibitoren sind für beide Formen der axSpA zugelassen, Upadacitinib im Moment nur für die r-axSpA.

- Extraartikulärer Manifestationen: Aufgrund der unterschiedlichen Wirksamkeit in Bezug auf extraskeletale Manifestationen kann in der klinischen Entscheidungsfindung die Wirksamkeit auf eine begleitende Psoriasis oder Uveitis bzw. CED berücksichtigt werden. IL-17 Inhibitoren haben eine exzellente Wirksamkeit in Bezug auf eine Psoriasis vulgaris, aber keine Wirksamkeit in Bezug auf eine akute anteriore Uveitis oder eine CED (5-7). Verschiedene TNF Inhibitoren sind für die axiale SpA, Psoriasisarthritis und einer Psoriasis vulgaris sowie CED und Uveitis zugelassen. Die Daten für Upadacitinib hinsichtlich extraartikulärer Manifestationen ist nicht so ausgereift, dass hier eine belastbare Zusammenfassung gegeben werden kann.

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

Diese Empfehlung begründet sich darin, dass weder Vergleichsstudien (head-to-head Studie (H2H)) zwischen TNF-Inhibitoren und IL-17-Inhibitoren noch Strategiestudien bei Patienten mit axialer SpA vorliegen. Dadurch kann die Effektstärke auf die Reduktion der Krankheitsaktivität nicht vergleichend beurteilt werden. Zur Beurteilung einer unterschiedlich starken Hemmung der radiologischen Progression im Vergleich zwischen Adalimumab (als TNF Inhibitor) und Secukinumab (als IL-17 Inhibitor) wird aktuell eine H2H-Studie durchgeführt (Studienprotokoll (8)).

Die o.g. Kriterien beziehen sich überwiegend auf die Ersteinstellung eines Biologikums. Die Leitlinie stellt fest, dass bei nicht-ausreichender Wirksamkeit eines Biologikums und bestehender hoher entzündlicher Krankheitsaktivität der Wechsel auf ein weiteres Biologikum erfolgen sollte (E 8-22, LL2019, Empfehlungsgrad B)). Die Datenlage zu Therapiewechsel bei bDMARD Therapie ist spärlich und bezieht sich überwiegend auf TNFi Daten. Der Wechsel von einem TNFi zu einem anderen ist möglich, ist aber mit

einem schlechteren Therapieansprechen verknüpft. Diese Aussage basiert auf drei systematischen Reviews und mehreren Registerstudien; kontrollierte Studien fehlen (9-13). Beide Reviews zeigen, dass der Wechsel für einen Teil der Patienten erfolgreich ist, aber mit einem schlechteren Therapieansprechen verknüpft ist. Drug survival war bei dem 2. TNFi (47-72% über 2 Jahre) oder 3. TNFi (49% über 2 Jahre) niedriger als beim ersten TNFi. In der dänischen Kohorte mussten 30% der Patienten auf einen zweiten TNFi umgestellt werden, wobei der Hauptgrund für die Umstellung der sekundäre Wirkverlust war (10). Von den umgestellten Patienten erreichten immer noch 52% der Patienten eine klinische Remission, Daten der Schweizer Kohorte legen nahe, dass das mittlere Therapiedauer bei Patienten mit Wechsel auf einen zweiten TNFi bei primärer Wirkungslosigkeit deutlich kürzer ist als bei einem sekundären Wirkverlust (mittlere Therapiedauer mit einem zweiten TNFi: 1.06 Jahre (95 %CI, 0.75 – 1.96) nach primären Versagen versus 3.76 Jahre (95 %CI 3.12 – 4.28) nach sekundärem Versagen (11). In einer prospektiven longitudinalen Kohorte aus Schweden mit 514 AS Patienten wechselten 77 Patienten auf einen zweiten TNFi, entweder wegen Wirkverlust oder wegen Nebenwirkungen (9). Die Krankheitsaktivität konnte zwar für einige Patienten gesenkt werden, die Krankheitsaktivität war aber höher als in der Patientengruppe, die keinen Wechsel der Medikation durchführen mussten. Daten zur Effektivität einer Änderung des Wirkprinzips liegen nicht vor.

References:

1. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2286-91.
2. Kiltz U, Braun J, Dgrh, Becker A, Degam, Chenot JF, et al. [Long version on the S3 guidelines for axial spondyloarthritis including Bechterew's disease and early forms, Update 2019 : Evidence-based guidelines of the German Society for Rheumatology (DGRh) and participating medical scientific specialist societies and other organizations]. *Z Rheumatol.* 2019;78(Suppl 1):3-64.
3. van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):978-91.
4. van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, Deodhar A, van den Bosch F, Maksymowych WP, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019;394(10214):2108-17.
5. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371(4):326-38.
6. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W, Higgins PD, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut.* 2012;61(12):1693-700.
7. Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, Zierhut M, Melissa Liew SH, Bezlyak V, et al. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: results of three randomized, controlled clinical trials. *Ophthalmology.* 2013;120(4):777-87.
8. Baraliakos X, Ostergaard M, Gensler LS, Poddubnyy D, Lee EY, Kiltz U, et al. Comparison of the Effects of Secukinumab and Adalimumab Biosimilar on Radiographic Progression in Patients with Ankylosing Spondylitis: Design of a Randomized, Phase IIIb Study (SURPASS). *Clinical drug investigation.* 2020;40(3):269-78.
9. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Rodevand E, Koldingsnes W, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):157-63.
10. Glinborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Tarp U, Manilo N, Loft AG, et al. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor

alpha inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(7):1149-55.

11. Ciurea A, Exer P, Weber U, Tamborrini G, Steininger B, Kissling RO, et al. Does the reason for discontinuation of a first TNF inhibitor influence the effectiveness of a second TNF inhibitor in axial spondyloarthritis? Results from the Swiss Clinical Quality Management Cohort. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:71.

12. Navarro-Compan V, Plasencia-Rodriguez C, de Miguel E, Diaz Del Campo P, Balsa A, Gratacos J. Switching biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with axial spondyloarthritis: results from a systematic literature review. *RMD Open.* 2017;3(2):e000524.

13. Deodhar A, Yu D. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(3):343-50.