



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Ixekizumab

Vom 21. Januar 2021

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	17
4. Verfahrensablauf	17
5. Beschluss	19
6. Anhang.....	27
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	27
B. Bewertungsverfahren	33
1. Bewertungsgrundlagen.....	33
2. Bewertungsentscheidung	33
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	33
2.2 Nutzenbewertung	33
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	33
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	33
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33
2.2.4 Therapiekosten.....	33
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	34
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	35
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	39
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	40
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	40
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	41
5.1 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH	41
5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e.V.	54

5.3	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	64
5.4	Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.....	68
5.5	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	76
5.6	Stellungnahme der UCB Pharma GmbH	80
5.7	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa).....	85
D.	Anlagen	91
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	91
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	99

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 Ixekizumab (Taltz) wurde am 1. März 2017 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 26. November 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Ixekizumab in dem Anwendungsgebiet axiale Spondyloarthritis nach § 35a Abs. 5b SGB V gestellt. In seiner Sitzung am 16. Januar 2020 hat der G-BA dem Antrag auf Verlegung des maßgeblichen Zeitpunktes gemäß § 35a Abs. 5b SGB V stattgegeben. Die Nutzenbewertung von Ixekizumab in dem Anwendungsgebiet axiale Spondyloarthritis beginnt zeitgleich mit der Nutzenbewertung von Ixekizumab in dem Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren, spätestens innerhalb von vier Wochen nach Zulassung des Anwendungsgebietes Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren gemäß 5. Kapitel § 8 Nr. 2 VerfO, spätestens sechs Monate nach dem ersten maßgeblichen Zeitpunkt (4 Wochen nach Zulassung des Anwendungsgebietes axiale Spondyloarthritis).

Am 2. Juni 2020 hat Ixekizumab die Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet axiale Spondyloarthritis erhalten. Die Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren erfolgte am 26. Juni 2020. Beide Zulassungserweiterungen werden 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.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 23. Juli 2020 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Ixekizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis ab 6 Jahren/ axiale Spondyloarthritis eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. November 2020 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungsverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung (Patientenzahlen) 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 Ixekizumab 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 Ixekizumab (Taltz) gemäß Fachinformation

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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.01.2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ixekizumab:

- 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 Ixekizumab:

- 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)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ixekizumab:

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

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 Wirkstoffe Adalimumab, Golimumab, Certolizumab pegol, Etanercept und der IL17-Inhibitor Secukinumab. Infliximab ist nur für einen Teil des geplanten Anwendungsgebiets (für r-axSpA) zugelassen, nicht jedoch für die nr-axSpA.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung zu Lasten der GKV kommt in dem Anwendungsgebiet nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

zu 3. Zur Behandlung der nicht-röntgenologischen Form der axialen Spondyloarthritis (Anwendungsgebiet b) liegen keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vor. Zur Behandlung der röntgenologischen Form der axialen Spondyloarthritis (ankylosierende Spondylitis; Anwendungsgebiet a) liegt für den Wirkstoff Secukinumab ein Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 2. Juni 2016 vor.

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.

Sowohl die deutsche S3-Leitlinie² von 2019, als auch die aktuelle europäische ASAS-EULAR-Leitlinie³ von 2016/2017 sieht den evidenzbasierten Einsatz von NSAR in der konventionellen (Erstlinien-)Therapie der axSpA 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 die Patienten nach Versagen einer konventionellen Therapie bzw. von NSAR nach Einschätzung des Arztes 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-Leitlinie², noch die EULAR-LL³ oder die EMA-Guideline⁴ unterscheiden bei ihren Empfehlungen zur axSpA nach Schweregrad. Viel mehr wird eine Therapieentscheidung im Versorgungsalltag in Abhängigkeit von der Krankheitsmanifestation (z.B. axial, peripher),

2 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].

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

4 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.

dem Versagen auf Vortherapien sowie in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität getroffen. Die Indikation der axSpA wird in die beiden Krankheitsausprägungen „röntgenologische axSpA (r-axSpA/ „klassische“ ankylosierende Spondylitis (AS)/ Morbus Bechterew)“ sowie „axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS“ (nicht-röntgenologische Form/ nr-axSpA) unterteilt. Diese Unterteilung entspricht auch der Unterteilung im Anwendungsgebiet der bisher zugelassenen Arzneimittel und wird für die Unterteilung in Patientengruppen nachfolgend übernommen.

a)

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

Für die Therapie der r-axSpA nach Versagen von NSAR kommen grundsätzlich alle zugelassenen TNF- α -Inhibitoren sowie der seit 2015 zugelassene Interleukin-17-Inhibitor Secukinumab in Frage. Die Empfehlungen aus den neuesten, in der Indikation vorliegenden Leitlinien sehen übereinstimmend – insbesondere für Patienten mit bestimmten Komorbiditäten – den Einsatz des IL17-Inhibitors Secukinumab als gleichrangige Alternative gegenüber den bewährten TNF- α -Inhibitoren. Somit kommen nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse für die „Zweitlinientherapie“ der r-axSpA die zugelassenen TNF- α -Inhibitoren und Secukinumab als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Für die „Drittlinientherapie“ der r-axSpA nach Versagen eines ersten TNF- α -Inhibitors bzw. IL17-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. 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 erwachsener Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, 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 IL17-Inhibitor (Secukinumab) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Für 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 (Patientengruppe a2), wird ein Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL17-Inhibitor (Secukinumab) als zweckmäßig angesehen.

b)

Für die nicht-röntgenologische Form (nr-axSpA) in Abgrenzung zur röntgenologischen Form (r-axSpA) liegt nur wenig spezifische Evidenz vor, so dass in den Leitlinien ein Großteil der geltenden Therapieempfehlungen von der r-axSpA auf die nr-axSpA übertragen bzw. unter axSpA zusammengefasst wird, um im Versorgungsalltag der Behandlung der nr-axSpA gerecht zu werden. Nach Versagen einer konventionellen Therapie kommen auch für die Behandlung der nicht-röntgenologischen Unterform der axSpA Biologika zur Anwendung. Dies hat zur Folge, dass sich die zweckmäßige Vergleichstherapie zwischen der röntgenologischen und nicht-röntgenologischen axSpA lediglich in Bezug auf für die nr-axSpA nicht zugelassenen Biologika (aktuell Infliximab) unterscheidet. Dem IL-17-Inhibitor Secukinumab wurde erst kürzlich eine Zulassung in der nr-axSpA erteilt, so dass dieser derzeit in dieser Indikation noch nicht als in der Versorgung etabliert angesehen werden kann; auch steht für Secukinumab in der nr-axSpA die frühe Nutzenbewertung noch aus.

Insgesamt liegt für die nr-axSpA ein aggregierter Evidenzkörper geringerer Güte vor; auch eine eindeutige Unterteilung der nr-axSpA-Patientenpopulation in mit/ohne Biologika-Vorbehandlung lässt sich bis dato weder aus den vorliegenden Leitlinien, noch aus der weiteren Evidenz mit hinreichender Sicherheit ableiten. Vor diesem Hintergrund wird in dieser Indikation auf eine Unterteilung in verschiedene Linien nach Versagen einer konventionellen Therapie derzeit verzichtet.

Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus der Arzneimittel in Verbindung mit dem klinischen Verlauf sowie vor dem Hintergrund der vorliegenden, aggregierten Evidenz werden 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, TNF- α -Inhibitoren als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol werden dabei als gleichermaßen zweckmäßige Optionen erachtet. Es sei zu ergänzen, dass auch in dieser Population davon ausgegangen wird, dass bei Versagen eines TNF- α -Inhibitors ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse angezeigt ist. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie mit einem TNF- α -Inhibitor entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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 Ixekizumab wie folgt bewertet:

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

Für erwachsene Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, ist der Zusatznutzen für Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

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

Bei der Studie COAST-V handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie. Eingeschlossen wurden insgesamt 341 erwachsene Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis. Diese hatten zuvor keine Behandlung mit einem biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (bDMARD) erhalten und auf eine konventionelle Therapie mit mindestens 2 nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) unzureichend angesprochen oder eine Unverträglichkeit gegenüber NSAR aufgewiesen. Die Patienten wurden jeweils 2 verschiedenen Therapieschemata (2- bzw. 4-wöchentlich [Q2W oder Q4W]) mit Ixekizumab, einer Behandlung mit Adalimumab oder einer Gabe von Placebo randomisiert zugeteilt. Nur die Q4W-Behandlung mit einer Initialdosis von 160 mg Ixekizumab entspricht dabei den Dosierungsvorgaben der Fachinformation. Nach 16 Wochen wechselten die Patienten aus den Adalimumab- und Placeboarmen auf eine Behandlung mit Ixekizumab. Alle Patienten wurden bis Woche 52 mit Ixekizumab weiterbehandelt.

Die Zulassungsstudie COAST-V (RCT ggü. Placebo und Adalimumab) ist mit einer aktiv-kontrollierten Studiendauer von 16 Wochen zu kurz, um für die Fragestellung der frühen Nutzenbewertung geeignete Aussagen zu ermöglichen.

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

Für 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, ist der Zusatznutzen für Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

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

Bei der Studie COAST-W handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie. Eingeschlossen wurden insgesamt 316 erwachsene Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis. Diese hatten zuvor sowohl auf eine Therapie mit ≥ 2 NSAR als auch auf 1 oder 2 TNF- α -Inhibitoren unzureichend angesprochen oder wiesen jeweils eine Unverträglichkeit gegenüber der Therapie auf. Die Patienten wurden Ixekizumab mit den Therapieschemata Q2W bzw. Q4W oder einer Gabe von Placebo randomisiert zugeteilt.

In der Placebo-kontrollierten Zulassungsstudie COAST-W erfolgt keine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, so dass auf Basis dieser Studie für die frühe Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen.

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

Für 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, ist der Zusatznutzen für Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

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

Bei der Studie COAST-X handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie. Eingeschlossen wurden insgesamt 303 erwachsene Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die keine vorherige Behandlung mit bDMARDs erhalten hatten. Als weitere Einschlusskriterien war u. a. ein unzureichendes Ansprechen auf eine Therapie mit ≥ 2 NSAR oder eine Unverträglichkeit gegenüber diesen definiert, sowie das Vorliegen objektiver Anzeichen einer Entzündung durch den Nachweis einer Sakroiliitis im MRT oder eines erhöhten CRP. Die Patienten wurden Ixekizumab mit den Therapieschemata Q2W bzw. Q4W oder einer Gabe von Placebo randomisiert zugeteilt.

In der Placebo-kontrollierten Zulassungsstudie COAST-X erfolgt keine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, so dass auf Basis dieser Studie für die frühe Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

„Axiale Spondyloarthritis (axSpA)

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.“

Für die Nutzenbewertung wurden folgende Patientengruppen unterschieden:

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

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

b) Erwachsene Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer AxSpA 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.

Patientengruppe a1

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA ein TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab) 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 Ixekizumab keine geeigneten Daten vor. In der Gesamtschau ist für erwachsene Patienten mit aktiver röntgenologischer axSpA, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, der Zusatznutzen für Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe a2

Als zweckmäßige Vergleichstherapie 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 IL17-Inhibitor (Secukinumab) - bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine 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 Ixekizumab keine geeigneten Daten vor. In der Gesamtschau ist für erwachsene Patienten mit aktiver röntgenologischer axSpA, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt, der Zusatznutzen für Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patientengruppe b

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA ein TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) bestimmt. Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer mit dem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens keine 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 Ixekizumab keine geeigneten Daten vor. In der Gesamtschau ist für erwachsene Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axSpA 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, der Zusatznutzen für Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zugrunde gelegt. Die Zahlen basieren auf Prävalenz- und Inzidenzdaten von diagnostizierten Patienten.

Darüber hinaus wurde das IQWiG in einem Addendum mit einer Berücksichtigung und Gegenüberstellung der Patientenzahlen sowohl für bereits abgeschlossene, als auch derzeit laufende Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation axiale Spondyloarthritis beauftragt.

Im Rahmen des Addendums wurde für die jeweilige Patientengruppe die Patientenzahl bestimmt, die mit den geringsten Unsicherheiten behaftet ist. Die im Addendum und im vorliegenden Beschluss abgebildeten Patientenzahlen sind jeweils im Sinne einer Mindestanzahl zu verstehen.

Aufgrund der Unsicherheiten kann jeweils keine Spanne an Patientenzahlen angegeben werden. Eine Obergrenze lässt sich auf Basis der vorgelegten Angaben für die jeweiligen Patientengruppen zum jetzigen Zeitpunkt nicht definieren.

In der Gesamtschau ist die Berechnung der Anzahl der Patienten in allen drei Patientenpopulationen jeweils tendenziell unterschätzt sowie mit Unsicherheiten behaftet.

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 Taltz (Wirkstoff: Ixekizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 29. Oktober 2020):

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

Bei Patienten, die nach 16 bis 20 Wochen auf die Behandlung nicht angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Bei einigen Patienten mit anfänglich partiellem Ansprechen kann sich das Ansprechen bei Fortsetzung der Behandlung über einen Zeitraum von 20 Wochen hinaus verbessern.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2021).

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 festbetragsgeregelte intravenöse Infusionstherapie.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ixekizumab	1 x alle 28 Tage	13	1	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a1) + a2)				
Adalimumab	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Certolizumab pegol	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Etanercept	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Golimumab	1 x monatlich	12	1	12
Infliximab	1 x alle 56 - 42 Tage	6,5 - 8,7	1	6,5 - 8,7
Secukinumab	1 x monatlich	12	1	12
Patientenpopulation b)				
Adalimumab	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Certolizumab pegol	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Etanercept	1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Golimumab	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).⁵

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

⁵ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ixekizumab	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	13	13 x 80 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	50 mg	12	12 x 50 mg
Infliximab	5mg/kg	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
Patientenpopulation b)					
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

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	Packungsg röße	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ixekizumab	3 PEN	4.175,73 €	1,77 €	0,00 €	4.173,96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab	6 ILO	2.804,66 €	1,77 €	156,90 €	2.645,99 €
Certolizumab pegol	6 ILO	4.827,84 €	1,77 €	272,44 €	4.553,63 €
Etanercept ⁶	12 ILO	4.231,41 €	1,77 €	340,54 €	3.889,10 €
Golimumab	3 IFE	5.559,73 €	1,77 €	314,24 €	5.243,72 €
Infliximab ⁶	5 PIK	3.490,29 €	1,77 €	280,08 €	3.208,44 €
Secukinumab	6 PEN	5.173,49 €	1,77 €	0,00 €	5.171,72 €
Abkürzungen: IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze; ILO = Injektionslösung; PEN = Injektionslösung in einem Fertigtippen, PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates					

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2021

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.

Für einige der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Patientenpopulationen a1, a2 und b (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab) fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. 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 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 Ixekizumab nicht erforderlich.

Zudem sind die Patienten 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 hingegen nicht erforderlich, und fallen zudem bei der Anwendung von Ixekizumab als zu bewertendes Arzneimittel ebenfalls regelhaft nicht an. Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine

⁶ Festbetrag

chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich⁷. 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: Ixekizumab				
entfällt				
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation a1, a2 und b				
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 €
Adalimumab Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab Infliximab	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,24 €	16,24 €
Adalimumab Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab Infliximab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ⁸	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ⁹	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 „Hilfsstaxe“, wird zur

⁷ „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/021-011_S3_Hepatitis_B_Virusinfektionen_Prophylaxe_Diagnostik_Therapie_2011-abgelaufen.pdf

⁸ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv

⁹ Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich.

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. Bürokratiekosten

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 6. November 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. Juli 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 23. Juli 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Ixekizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 24. Juli 2020 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 Ixekizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 24. Juli 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. November 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. November 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Dezember 2020 statt.

Mit Schreiben vom 22. Dezember 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von Patientenzahlen beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 5. Januar 2021 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Januar 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Januar 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. November 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	28. Juli 2020	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	2. Dezember 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Dezember 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	22. Dezember 2020	Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Patientenzahlen
AG § 35a	16. Dezember 2020 6. Januar 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Januar 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Januar 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Januar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Januar 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Dezember 2020 (BAnz AT 08.02.2021 B2), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ixekizumab gemäß dem Beschluss vom 16. August 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Ixekizumab

Beschluss vom: 21. Januar 2021
In Kraft getreten am: 21. Januar 2021
BAnz AT 24.02.2021 B3

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. Juni 2020):

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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. Januar 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Zusatznutzen ist nicht belegt

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:

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 Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen ist nicht belegt

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
<p>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</p>		

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-66), sofern nicht anders indiziert.

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten 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		

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n.b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Morbidität	n.b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Nebenwirkungen	n.b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten 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

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

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

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

ca. 10.700 Patienten

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

ca. 6.100 Patienten

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

ca. 19.500 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 Taltz (Wirkstoff: Ixekizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. Dezember 2020):

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

Bei Patienten, die nach 16 bis 20 Wochen auf die Behandlung nicht angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Bei einigen Patienten mit anfänglich partiellem Ansprechen kann sich das Ansprechen bei Fortsetzung der Behandlung über einen Zeitraum von 20 Wochen hinaus verbessern.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ixekizumab	18.087,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11.510,06 € 180,64 € 11.690,70 €
Certolizumab Pegol Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	19.808,29 € 180,64 € 19.988,93 €
Etanercept Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	16.885,18 € 180,64 € 17.065,82 €
Golimumab Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	20.974,88 € 180,64 € 21.155,52 €
Infliximab Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	16.683,89 € - 22.330,74 € 180,64 € 16.864,53 € - 22.511,38 €
Secukinumab	10.343,44 € - 20.686,88 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2021)

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ixekizumab	18.087,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11.510,06 € 180,64 € 11.690,70 €
Certolizumab Pegol Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	19.808,29 € 180,64 € 19.988,93 €
Etanercept	16.885,18 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	180,64 € 17.065,82 €
Golimumab Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	20.974,88 € 180,64 € 21.155,52 €
Infliximab Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	16.683,89 € - 22.330,74 € 180,64 € 16.864,53 € - 22.511,38 €
Secukinumab	10.343,44 € - 20.686,88 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2021)

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ixekizumab	18.087,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	11.510,06 € 180,64 € 11.690,70 €
Certolizumab Pegol Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	19.808,29 € 180,64 € 19.988,93 €
Etanercept Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	16.885,18 € 180,64 € 17.065,82 €
Golimumab Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Gesamt	20.974,88 € 180,64 € 21.155,52 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2021)

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 €

II. Der Beschluss am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. Januar 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 21. Januar 2021

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)
Ixekizumab
(neues Anwendungsgebiet: Axiale Spondyloarthritis)

Vom 21. Januar 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Januar 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), der durch die Bekanntmachung am 17. Dezember 2020 (BAnz AT 08.02.2021 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ixekizumab gemäß dem Beschluss vom 16. August 2020 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Ixekizumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 2. Juni 2020):

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.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21. Januar 2021):

siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Zusatznutzen ist nicht belegt

- 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:

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 Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Zusatznutzen ist nicht belegt

- 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



Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Zusatznutzen ist nicht belegt

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten 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

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten 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

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

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

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-66), sofern nicht anders indiziert.



Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten 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

Es wurden keine geeigneten Daten vorgelegt.

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

- a1) Erwachsene Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben
ca. 10 700 Patienten
- 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
ca. 6 100 Patienten
- 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
ca. 19 500 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 Taltz (Wirkstoff: Ixekizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 17. Dezember 2020):

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

Bei Patienten, die nach 16 bis 20 Wochen auf die Behandlung nicht angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Bei einigen Patienten mit anfänglich partiellem Ansprechen kann sich das Ansprechen bei Fortsetzung der Behandlung über einen Zeitraum von 20 Wochen hinaus verbessern.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ixekizumab	18 087,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11 510,06 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	11 690,70 €
Certolizumab Pegol	19 808,29 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	19 988,93 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Etanercept	16 885,18 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	17 065,82 €
Golimumab	20 974,88 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	21 155,52 €
Infliximab	16 683,89 € – 22 330,74 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	16 864,53 € – 22 511,38 €
Secukinumab	10 343,44 € – 20 686,88 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2021)

- 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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ixekizumab	18 087,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11 510,06 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	11 690,70 €
Certolizumab Pegol	19 808,29 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	19 988,93 €
Etanercept	16 885,18 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	17 065,82 €
Golimumab	20 974,88 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	21 155,52 €
Infliximab	16 683,89 € – 22 330,74 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	16 864,53 € – 22 511,38 €
Secukinumab	10 343,44 € – 20 686,88 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2021)

- 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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ixekizumab	18 087,16 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11 510,06 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	11 690,70 €
Certolizumab Pegol	19 808,29 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	19 988,93 €
Etanercept	16 885,18 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	17 065,82 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapekosten/Patient
Golimumab	20 974,88 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	180,64 €
Gesamt	21 155,52 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2021)

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 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. Januar 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 21. Januar 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 23. Juli 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Ixekizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. November 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Mit Schreiben vom 22. Dezember 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von Patientenzahlen beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 5. Januar 2021 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur ergänzenden Bewertung von Patientenzahlen 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 Ixekizumab (Neues Anwendungsgebiet: Axiale Spondyloarthritis) - Gemeinsamer



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixekizumab (Neues Anwendungsgebiet: Axiale Spondyloarthritis)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Ixekizumab
- **Handelsname:** Taltz
- **Therapeutisches Gebiet:** Axiale Spondyloarthritis (Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Lilly Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.08.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.11.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.11.2020
- **Beschlussfassung:** Ende Januar 2021
- **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 2020-08-01-D-569)

Modul 1

(PDF 187,77 kB)

Modul 2

(PDF 147,04 kB)

Modul 3

(PDF 705,32 kB)

Modul 4

(PDF 1,68 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,98 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Ixekizumab (Taltz®)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/570/>

02.11.2020 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixekizumab (Neues Anwendungsgebiet: Axiale Spondyloarthritis) - Gemeinsame 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 ankylosierender Spondylitis, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ixekizumab:

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

a2) Erwachsene Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt:

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Ixekizumab:

- 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)

b) Erwachsene Patienten mit schwerer, aktiver axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung, die ungenügend auf eine vorhergehende Therapie mit NSAR angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber NSAR aufweisen:

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

Stand der Information: Juli 2020

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 02.11.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 317,55 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.11.2020
 - Mündliche Anhörung: 07.12.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.11.2020 **per E-Mail** 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

(Word 155,50 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 **23.11.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Ixekizumab - 2020-08-01-D-569*). 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 beigefügt 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 07.12.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.11.2020 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Januar 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.03.2017 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixekizumab (Neues Anwendungsgebiet: Axiale Spondyloarthritis) - Gemeinsames Verfahren vom 01.03.2018 (Verfahren abgeschlossen)
Verfahren vom 01.08.2020 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 07.12.2020 um 15:55 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

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
Lilly Deutschland GmbH	23.11.2020
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.	23.11.2020
Novartis Pharma GmbH	17.11.2020
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	18.11.2020
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	20.11.2020
UCB Pharma GmbH	23.11.2020
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	23.11.2020

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
Lilly Deutschland GmbH						
Kretschmer, Fr. Prof. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Russ, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Schymura, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Görgen, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.						
Krüger, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Kiltz, Fr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Novartis Pharma GmbH						
Melzer, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Veit, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Bahr, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Görgülü, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Gaupel, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
UCB Pharma GmbH						
Dombrowsky, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Nau, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Rasch, Hr. Dr.	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 Lilly Deutschland GmbH

Datum	23. November 2020
Stellungnahme zu	Ixekizumab (Taltz®) – axiale Spondyloarthritis IQWiG-Bericht Nr. 989 (Auftrag A20-66; Version 1.0; Stand 29.10.2020)
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH Werner-Reimers-Straße 2-4 61352 Bad Homburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

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

Allgemeine Anmerkungen

Als pharmazeutischer Unternehmer (pU) und Hersteller des Wirkstoffs Ixekizumab (Taltz®) nimmt die Lilly Deutschland GmbH (im Folgenden: Lilly) nachfolgend Stellung zu der Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Bericht Nr. 989 (Auftrag A20-66; Version 1.0; Stand 29.10.2020) für das am 23.07.2020 eingereichte Dossier.

Ixekizumab erhielt am 02.06.2020 durch die Europäische Kommission eine Zulassungserweiterung für die Behandlung erwachsener Patienten mit **axialer Spondyloarthritis (axSpA)**.

Zu diesem Anwendungsgebiet gehören die beiden Teilanwendungsgebiete (1):

a) Ankylosierende Spondylitis (röntgenologische axiale Spondyloarthritis)

„Ixekizumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben“
(Teilanwendungsgebiet a).

b) Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis

„Ixekizumab 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“
(Teilanwendungsgebiet b).

Das Teilanwendungsgebiet a wird zudem unterteilt nach der vorhergehenden Behandlung der Patienten mit NSAR (Teilanwendungsgebiet a1) bzw. biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARD) (Teilanwendungsgebiet a2), und so ergeben

Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sich für die Nutzenbewertung von Ixekizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt drei Teilpopulationen:</p> <p>Teilpopulation a1: Erwachsene Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS, Synonym zu „röntgenologische axiale Spondyloarthritis“ (r-axSpA)), die unzureichend auf eine vorhergehende Behandlung mit NSAR angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber NSAR aufweisen.</p> <p>Teilpopulation a2: Erwachsene Patienten mit aktiver AS, die unzureichend auf eine vorhergehende Behandlung mit biologischen Antirheumatika angesprochen haben¹.</p> <p>Teilpopulation b: Erwachsene Patienten mit aktiver axSpA ohne röntgenologischen Nachweis einer AS (nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA)), aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und/oder MRT, die unzureichend auf eine Behandlung mit NSAR angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber NSAR aufweisen.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für alle Teilpopulationen umfasst nach der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) Arzneistoffe aus der Gruppe der Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitoren und für die Teilpopulationen a1 und a2 zusätzlich Interleukin-17A-Inhibitoren (2).</p> <p>Die Therapie der axialen Spondyloarthritis mit Ixekizumab</p> <p>Das primäre Therapieziel bei Patienten mit axSpA ist laut den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (3) und der Assessment of</p>	

¹ Schließt auch Patienten mit Kontraindikationen ein

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Spondyloarthritis International Society (ASAS) (4) langfristig die Maximierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Symptomkontrolle und Kontrolle des Entzündungsgeschehens, der Erhalt der körperlichen Funktionsfähigkeit und die Prävention progredienter struktureller Schädigungen. Das Erreichen des primären Therapieziels konnte anhand der Ergebnisse des COAST-Studienprogramms zu den entsprechenden Endpunkten dargelegt werden: Der primäre Endpunkt ASAS40-Ansprechen (Verbesserung der ASAS Response Criteria um mindestens 40%) wurde in Woche 16 in allen drei Studien erreicht. Statistisch signifikant größere Verbesserungen konnten auch bei der Krankheitsaktivität und der körperlichen Funktionsfähigkeit in allen drei Studien und damit in allen drei relevanten Teilpopulationen gezeigt werden. Damit erwies sich Ixekizumab hinsichtlich der Zielgröße Morbidität gegenüber Placebo als deutlich überlegen. Anhand der visuellen Analogskala des EQ-5D-5L-Fragebogens (EuroQol-5 Dimension-5 Level Version) wurde in allen drei Studien eine signifikant größere Verbesserung des Gesundheitszustandes zugunsten von Ixekizumab gegenüber Placebo gemessen. Auch in Bezug auf die Lebensqualität konnten statistisch signifikante Vorteile für Patienten unter Ixekizumab gegenüber Patienten unter Placebo erreicht werden. Dies zeigte sich sowohl bei der Erfassung der Lebensqualität durch ein krankheitsspezifisches Instrument (ASAS Health Index (ASAS HI)) als auch bei ihrer Erfassung durch ein generisches Instrument (Physical Component Summary (PCS) des Short Form 36 (SF-36)). Die Krankheitsanzeichen und Symptome der aktiven axSpA waren unter Ixekizumab im Vergleich zu Placebo somit deutlich reduziert, die Lebensqualität deutlich verbessert.</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet zeigten die Sicherheitsanalysen zu Ixekizumab keine neuen Signale und bestätigten das aus anderen Anwendungsgebieten bekannte Sicherheitsprofil (5).</p>	<p>Auch die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als zielgerichtetes, wirksames und gut verträgliches Medikament schließt Ixekizumab eine bestehende Versorgungslücke bei der Behandlung von Patienten mit aktiver axSpA.</p> <p>Gliederung der Stellungnahme</p> <p>Im vorliegenden Dokument wird im Einzelnen zu folgenden Aspekten der Dossierbewertung durch das IQWiG Stellung genommen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Teilpopulation a1 nach Dossiereinreichung2. Erläuterungen zu den in der Routineanalyse verwendeten Biologika3. Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation <p>Ein Abkürzungsverzeichnis und eine Referenzliste befinden sich im Anhang dieses Dokuments.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland 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. 8 Zeile 1 ¹	<p>1. Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Teilpopulation a1 nach Dossiereinreichung</p> <p>Das IQWiG stellt fest, dass der G-BA der ZVT für Teilpopulation (Fragestellung) a1 Secukinumab als weitere Option hinzugefügt hat, dass sich der pU im Dossier für Teilpopulation a1 aber auf die frühere Festlegung des G-BA ohne Secukinumab bezieht und dieser folgt.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Das Dossier wurde am 23.07.2020 über das Portal des G-BA eingereicht (6). Die Information über die Änderung der ZVT für Teilpopulation a1 („ein TNF-alpha-Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder ein IL-17-Inhibitor (Secukinumab)“ erfolgte allerdings erst am 28.07.2020 mit einem Schreiben des G-BA an Lilly (2).</p> <p>Das Vorgehen von Lilly bezüglich der ZVT für Teilpopulation a1 bleibt für die Bewertung ohne Konsequenz, da für diese Teilpopulation insgesamt keine relevante Studie gegenüber den vom G-BA benannten Optionen für die ZVT identifiziert wurde.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine 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 dagegen sprechen.</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>

¹ (im Anschluss an Tabelle 4)

Stellungnehmer: Lilly Deutschland 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. 20	<p>2. Erläuterungen zu den in der Routinedatenanalyse verwendeten Biologika</p> <p>Das IQWiG stellt fest, dass in Modul 3 A des Dossiers keine Angaben dazu vorliegen, welche Biologika in der Routinedatenanalyse verwendet wurden.</p> <p>Anmerkung: In der Datenauswertung wurden alle im Jahr 2018 zur Behandlung der axSpA zugelassenen Biologika berücksichtigt. Dies sind die folgenden Substanzen: Adalimumab, Certolizumab pegol, Infliximab, Etanercept, Golimumab und Secukinumab (7).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
S. 21	<p>3. Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p>Das IQWiG stellt fest, dass in der Gesamtschau die Fragestellungen A1, A2 und B unter Berücksichtigung der aufgeführten Unsicherheiten von einer tendenziellen Unterschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation auszugehen ist, da insbesondere Patientinnen und Patienten, die bisher noch nicht auf Biologika umgestellt wurden, vernachlässigt werden.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zugrunde gelegt. Die Zahlen basieren auf Prävalenz- und Inzidenzdaten von diagnostizierten Patienten.</p> <p>Darüber hinaus wurde das IQWiG in einem Addendum mit einer Berücksichtigung und Gegenüberstellung der Patientenzahlen sowohl für bereits abgeschlossene, als auch derzeit laufende</p>

<p>Anmerkung:</p> <p>Zur Ermittlung der Zielpopulation wurden die Patienten identifiziert, die bereits ein zur Behandlung der axSpA zugelassenes Biologikum in 2018 erhielten. Biologika dürfen laut Zulassung erst nach Versagen einer konventionellen Therapie wie den NSAR eingesetzt werden. Da in der von Lilly vorgelegten Analyse die Patienten unberücksichtigt bleiben, die für eine Biologika-Therapie zwar infrage kommen, jedoch noch nicht darauf eingestellt wurden, ist die angenommene Größe der Zielpopulation potentiell mit einer Unterschätzung verbunden. Diese Unterschätzung wird allerdings als sehr gering betrachtet, da alle in der Indikation axSpA zugelassenen Biologika in Deutschland voll verschreibungs- und erstattungsfähig sind. Folglich wird angenommen, dass Therapieentscheidungen auch entsprechend der Therapieempfehlungen der nationalen Leitlinie getroffen werden und Patienten, die auf eine kontinuierliche Standardtherapie mit NSAR nicht ausreichend ansprechen oder diese Medikation nicht vertragen und trotz Therapie eine persistierend hohe Krankheitsaktivität haben, demnach auch zeitnah, wenn indiziert, mit Biologika behandelt werden (3).</p> <p>Bei einer Einbeziehung der Patienten mit aktueller NSAR-Therapie käme es zu einer starken Überschätzung der Populationsgröße, da Patienten einbezogen würden, die auf eine konventionelle Therapie ansprechen und keine Biologika-Therapie benötigen.</p> <p>In einem vorherigen Verfahren wurde die Obergrenze an eine NSAR-Verordnung in hoher Dosierung im selben Quartal wie die der M45.-Diagnose (Spondylitis ankylosans) angelehnt. Diese Herangehensweise beruhte jedoch auf der Annahme, dass Patienten schon vor der Diagnosestellung mit mindestens einem NSAR therapiert wurden, welches nur unzureichend wirkte oder nicht verträglich war, sodass diese Patienten potentiell für eine Therapie mit Biologika in Frage kamen. Da hieraus nicht hervorging, warum der Wechsel auf ein NSAR in hoher Dosierung erfolgte und dieser</p>	<p>Nutzenbewertungsverfahren in der Indikation axiale Spondyloarthritis beauftragt.</p> <p>Im Rahmen des Addendums wurde für die jeweilige Patientengruppe die Patientenanzahl bestimmt, die mit den geringsten Unsicherheiten behaftet ist. Die im Addendum und im vorliegenden Beschluss abgebildeten Patientenzahlen sind jeweils im Sinne einer Mindestanzahl zu verstehen.</p> <p>Aufgrund der Unsicherheiten kann jeweils keine Spanne an Patientenzahlen angegeben werden. Eine Obergrenze lässt sich auf Basis der vorgelegten Angaben für die jeweiligen Patientengruppen zum jetzigen Zeitpunkt nicht definieren.</p> <p>In der Gesamtschau ist die Berechnung der Anzahl der Patienten in allen drei Patientenpopulationen jeweils tendenziell unterschätzt sowie mit Unsicherheiten behaftet.</p>
---	---

	<p>Wechsel nur auf einer Annahme beruhte, war diese Herleitung der Zielpopulation mit einer Überschätzung verbunden. Auf diese mögliche Überschätzung wurde auch bereits im vorherigen Verfahren hingewiesen (8).</p>	
--	---	--

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AS	ankylosierende Spondylitis
ASAS	Assessment of Spondyloarthritis International Society
ASAS HI	ASAS Health Index
ASAS40	Verbesserung der ASAS Response Criteria um mindestens 40%
axSpA	axiale Spondyloarthritis
bDMARD	biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (biological Disease Modifi
bzw.	beziehungsweise
CRP	C-reaktives Protein
EQ-5D-5L	EuroQol-5 Dimension-5 Level Version
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
IL-17	Interleukin-17
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MRT	Magnetresonanztomographie
nr-axSpA	nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis
NSAR	nicht-steroidales Antirheumatikum
PCS	Physical Component Summary
pU	pharmazeutischer Unternehmer
r-axSpA	röntgenologische axiale Spondyloarthritis
SF-36	Short Form-36
SpA	Spondyloarthritis
TNF	Tumornekrosefaktor
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

Literaturverzeichnis

1. Eli Lilly Nederland B. V. Fachinformation für Taltz®. [online]. (Stand Juni 2020). 2020.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Dossier 2020-08-01-D-569 bzw. Beratungsanforderung 2017-B-095 - Ixekizumab zur Behandlung der röntgenologischen axialen Spondyloarthritis (r-axSpA). 2020.
3. AWMF. Langfassung zur S3- Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen. AWMF-Leitlinien Register Nummer: 060/003, Entwicklungsstufe: S3. Version: 2019. 2019.
4. 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.
5. Genovese M, et al. Safety of Ixekizumab in Adults Patients with Plaque Psoriasis, Psoriatic Arthritis and Axial Spondyloarthritis: Data from 21 Clinical Trials. Rheumatology. 2020.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Upload Protokoll Ixekizumab - axiale Spondyloarthritis. 2020.
7. LinkCare. Claims data study on AxSpa patients in Germany. 2020.
8. IQWiG. Secukinumab - Psoriasis-Arthritis (Dossierbewertung A15-53). 2016.

5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Datum	23.11.2020
Stellungnahme zu	A 20–66 Ixekizumab
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Prof. Dr. med. Klaus Krüger, PD Dr. med Uta Kiltz

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 Frage eines möglichen Zusatznutzens des IL-17A-Hemmers Ixekizumab (monoklonaler Anti-Interleukin-17 Antikörper) in der Indikation axiale Spondyloarthritis (axSpA) inklusive ankylosierender Spondylitis (AS) und nicht-röntgenologischer axSpA (nr-axSpA, in der IQWiG Stellungnahme als axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung dargestellt). Die zu bewertende Dosierung ist nach erfolgter Aufsättigung 80 mg s.c. alle 4 Wochen.</p> <p>Die Stellungnahme erfolgt in Adaptation der Einteilung des IQWiG-Berichtes in getrennter Darstellung der drei Bewertungsmodule A1) AS, Biologika naiv, A2) AS, Biologika erfahren und B) nr-axSpA.</p> <p>Da die im IQWiG-Bericht vorgenommene Bewertung mit Einbindung externer Sachverständiger mit ausgewiesener rheumatologischer Expertise, jedoch nicht spezieller Expertise für die axSpA erfolgte (S. ii des Berichtes), sieht die DGRh 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 axSpA mitberücksichtigt.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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>Bewertungsmodul A1: AS, Biologika naiv</p> <p>Die IQWiG-Bewertung stellt fest, dass für die Anwendung von Ixekizumab bei der Biologika-naiven AS kein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (TNF-alpha-Hemmer [Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab Pegol] oder einen IL17-Inhibitor (Secukinumab)) besteht. Diese Einschätzung ist auf der Basis der Auswertung von Studien berechtigt: Es existiert bei dieser Indikation bisher keine Head-to-head-Studie Ixekizumab vs. TNF-alpha-Hemmer, die einen exakten Vergleich zulassen würde. Ebenso ist nach Datenlage ein mit wissenschaftlich valider Methodik erstellter indirekter Vergleich, aus dem eine Überlegenheit von Ixekizumab hervorgehen würde, nicht vorhanden.</p> <p>Bezogen auf den Nutzen von Ixekizumab 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 können 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 	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Ixekizumab wie folgt bewertet:</p> <p><u>a1) Erwachsene Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben</u></p> <p>Für erwachsene Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, ist der Zusatznutzen für Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab keine geeignete direkt-vergleichende Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Darüber hinaus wurden auch keine indirekten Vergleiche vorgelegt, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu bedienen.</p> <p>Bei der Studie COAST-V handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie. Eingeschlossen wurden insgesamt 341 erwachsene Patienten mit aktiver</p>

Stellungnehmer:

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>Krankheitsaktivität geführt haben oder NSAR aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten nicht verordnet werden können ¹. Aktuell sind TNF-alpha-Hemmer oder Secukinumab als IL17A-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- 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 bDMARD bei einzelnen Patienten ausgeschöpft ist. Für Ixekizumab ist eine gute Wirksamkeit bei allen diesen Manifestationen nachgewiesen, so daß es eine stets anwendbare neue Alternative darstellt.</p>	<p>ankylosierender Spondylitis. Diese hatten zuvor keine Behandlung mit einem biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (bDMARD) erhalten und auf eine konventionelle Therapie mit mindestens 2 nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) unzureichend angesprochen oder eine Unverträglichkeit gegenüber NSAR aufgewiesen. Die Patienten wurden jeweils 2 verschiedenen Therapieschemata (2- bzw. 4-wöchentlich [Q2W oder Q4W]) mit Ixekizumab, einer Behandlung mit Adalimumab oder einer Gabe von Placebo randomisiert zugeteilt. Nur die Q4W-Behandlung mit einer Initialdosis von 160 mg Ixekizumab entspricht dabei den Dosierungsvorgaben der Fachinformation. Nach 16 Wochen wechselten die Patienten aus den Adalimumab- und Placeboarmen auf eine Behandlung mit Ixekizumab. Alle Patienten wurden bis Woche 52 mit Ixekizumab weiterbehandelt.</p> <p>Die Zulassungsstudie COAST-V (RCT ggü. Placebo und Adalimumab) ist mit einer aktiv-kontrollierten Studiendauer von 16 Wochen zu kurz, um für die Fragestellung der frühen Nutzenbewertung geeignete Aussagen zu ermöglichen.</p>
	<p>Bewertungsmodul 2: Ankylosierende Spondylitis (AS), Biologika erfahren</p> <p>Auch bezüglich der Biologika-erfahrenen AS stellt die IQWiG-Bewertung fest, dass für die Anwendung von Ixekizumab bei dieser</p>	<p><u>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</u></p>

Stellungnehmer:

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>Indikation kein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (TNF-alpha-Hemmer [Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab Pegol] oder einen IL17-Inhibitor (Secukinumab))) besteht. Diese Einschätzung ist auf der Basis der Auswertung von Studien ebenfalls berechtigt: Es existiert auch bei dieser Indikation bisher keine Head-to-head-Studie Ixekizumab vs. TNF-Blocker, die einen exakten Vergleich zulassen würde. Auch hier ist nach Datenlage ein mit wissenschaftlich valider Methodik erstellter indirekter Vergleich, aus dem eine Überlegenheit von Ixekizumab hervorgehen würde, nicht vorhanden.</p> <p>Im Versorgungsalltag ergibt sich aber ebenfalls ein erheblicher Bedarf für die Verfügbarkeit der Substanz.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ixekizumab ist bei AS erst das zweite zugelassene Biologikum mit einem anderen Wirkansatz als TNF-Blockade. Eine Alternative ist 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 2,3. Zwar kommt bei Wirkungslosigkeit oder Wirkverlust eines TNF- alpha-Hemmer 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 3,4. Ixekizumab 	<p>Für 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, ist der Zusatznutzen für Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab 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> <p>Bei der Studie COAST-W handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie. Eingeschlossen wurden insgesamt 316 erwachsene Patienten mit aktiver ankolyisierender Spondylitis. Diese hatten zuvor sowohl auf eine Therapie mit ≥ 2 NSAR als auch auf 1 oder 2 TNF-α-Inhibitoren unzureichend angesprochen oder wiesen jeweils eine Unverträglichkeit gegenüber der Therapie auf. Die Patienten wurden</p>

Stellungnehmer:

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>zeigt unter Studienbedingungen auch bei TNF-vorbehandelten AS-Patienten eine gute Wirkung 5,6 und ist somit für diese Patienten eine wichtige neue Option.</p> <p>2. Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass Unterschiede im Therapieansprechen zwischen TNF-alpha-Hemmer und IL17-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 eine zweite Option eines IL17-Inhibitors sehr zu begrüßen.</p> <p>Zusammengefasst ist aus Sicht der DGRh für Ixekizumab 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 eine wichtige Bereicherung dar, da sie eine Alternative für Patienten mit aktiver AS mit und ohne vorangegangene Biologika Therapie ist.</p>	<p>Ixekizumab mit den Therapieschemata Q2W bzw. Q4W oder einer Gabe von Placebo randomisiert zugeteilt.</p> <p>In der Placebo-kontrollierten Zulassungsstudie COAST-W erfolgt keine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, so dass auf Basis dieser Studie für die frühe Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen.</p>

Stellungnehmer:

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>Bewertungsmodul B: Nicht-röntgenologische axiale SpA</p> <p>Die IQWiG-Bewertung stellt fest, dass für die Anwendung von Ixekizumab bei der aktiven axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis (im Weiteren als nr-axSpA bezeichnet), aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und / oder MRT, kein Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (TNF-α-Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol)) besteht. Diese Einschätzung ist auf der Basis der Auswertung von Studien berechtigt: Es existiert bei dieser Indikation bisher keine Head-to-head-Studie Ixekizumab vs. TNF-alpha-Hemmer, die einen exakten Vergleich zulassen würde. Ebenso ist nach Datenlage ein mit wissenschaftlich valider Methodik erstellter indirekter Vergleich, aus dem eine Überlegenheit von Ixekizumab hervorgehen würde, nicht vorhanden.</p> <p>Bezogen auf den Nutzen von Ixekizumab für nr-axSpA-Patienten im Versorgungsalltag sind jedoch erneut weitere Gesichtspunkte zu beachten:</p> <p>Wie oben ausgeführt, können Biologika bei Patienten mit axSpA eingesetzt werden, wenn eine vorangegangene NSAR Therapie zu keiner ausreichenden Reduktion der Krankheitsaktivität geführt hat</p>	<p><u>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</u></p> <p>Für 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, ist der Zusatznutzen für Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier für die Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab 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>

Stellungnehmer:

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>1. Für diese zweite Stufe waren bei nr-axSpA Patienten und objektiven Anzeichen der Entzündung bisher nur TNF-alpha-Hemmer zugelassen. Es besteht daher unbestreitbar der Bedarf für eine weitere Substanz mit einem anderen Wirkansatz und nachgewiesener Wirksamkeit für nr-axSpA Patienten. Ixekizumab ist bei nr-axSpA das erste zugelassene Biologikum mit anderem Wirkansatz als TNF-Blockade 7. Damit besteht erstmals eine Alternative für diesen Schritt des Behandlungspfades. Dies gilt umso mehr, als es sich bei der nr-axSpA um ein vielschichtiges Krankheitsbild mit unterschiedlichen Manifestationen wie Achsenskelettbefall, peripherer Manifestationen (Arthritis, Daktylitis, Enthesitis), Augen- und Hautbefall handelt, die unterschiedlich auf die verfügbaren Therapieformen ansprechen. Für Ixekizumab ist eine gute Wirksamkeit bei allen diesen Manifestationen nachgewiesen (bei Hautbefall sogar ein Vorteil), so daß es eine stets anwendbare Alternative darstellt.</p>	<p>Bei der Studie COAST-X handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie. Eingeschlossen wurden insgesamt 303 erwachsene Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die keine vorherige Behandlung mit bDMARDs erhalten hatten. Als weitere Einschlusskriterien war u. a. ein unzureichendes Ansprechen auf eine Therapie mit ≥ 2 NSAR oder eine Unverträglichkeit gegenüber diesen definiert, sowie das Vorliegen objektiver Anzeichen einer Entzündung durch den Nachweis einer Sakroiliitis im MRT oder eines erhöhten CRP. Die Patienten wurden Ixekizumab mit den Therapieschemata Q2W bzw. Q4W oder einer Gabe von Placebo randomisiert zugeteilt.</p> <p>In der Placebo-kontrollierten Zulassungsstudie COAST-X erfolgt keine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, so dass auf Basis dieser Studie für die frühe Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen.</p>
	<p>Zusammengefasst ist aus Sicht der DGRh formell zu bestätigen, dass sich anhand der Studienlage und der angewendeten Methodik keine Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen des bewerteten IL17-Inhibitors Ixekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (TNF-Inhibitoren sowie z.T. der IL17-Inhibitor</p>	

Stellungnehmer:

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>Secukinumab) ergeben. Faktisch weist die Substanz jedoch bezüglich der Behandlungssituation für axSpA Patienten insofern einen erheblichen Nutzen auf, als für diese Patienten weitere Behandlungsalternativen in Anbetracht des schmalen Therapie-Repertoires dringend benötigt werden. Insofern schließt Ixekizumab eine bedeutsame Lücke.</p>	

Literaturverzeichnis

1. 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.
2. Lindstrom U, Glinborg 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.
3. Glinborg 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.
4. 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.
5. Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(4):599-611.
6. van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, 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 anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10163):2441-2451.
7. Deodhar A, van der Heijde D, Gensler LS, et al. Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2020;395(10217):53-64.

5.3 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	16.11.2020
Stellungnahme zu	Ixekizumab / Taltz®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 01.08.2020 hat auf Grundlage des von der Lilly Deutschland GmbH eingereichten Dossiers das Bewertungsverfahren für Ixekizumab (axiale Spondyloarthritis) nach § 35a SGB V begonnen.

Am 02.11.2020 hat der G-BA den IQWiG-Bericht (Nr. 989) zur Dossierbewertung von Ixekizumab (axiale Spondyloarthritis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit zugelassenen Arzneimitteln im Markt nimmt die Novartis Pharma GmbH gemäß Kap. 5 § 19 VerfO G-BA zu folgendem Punkt der o. g. Nutzenbewertung Stellung:

- **Berechnung der Jahrestherapiekosten für Etanercept und Infliximab**

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Jahrestherapiekosten von Etanercept und Infliximab</p> <p>Das IQWiG gibt an, dass die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten plausibel sind.</p> <p>Für die Arzneimittel Etanercept und Infliximab besteht jeweils ein Festbetrag der Stufe 1 (1). Somit entfällt gemäß § 130a Abs. 3 SGB V der Herstellerrabatt für nicht-festbetragsgebundene Arzneimittel in Höhe von 7 %. Das Entfallen des Herstellerrabattes bei Etanercept und Infliximab wird vom pU jedoch nicht berücksichtigt. Somit werden aus Sicht der Novartis Pharma GmbH die Jahrestherapiekosten von Etanercept und Infliximab unterschätzt.</p> <p>Fazit</p> <p>Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH entfällt der Herstellerrabatt bei Festbetragsarzneimitteln und sollte daher nicht bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten für Etanercept und Infliximab berücksichtigt werden.</p>	<p>Generell wird mit der Darstellung der Festbeträge eine exemplarische Rechnung durchgeführt, da es regelhaft bei Wirkstoffen, die einer Festbetragsgruppe unterliegen, zu preislichen Abweichungen vom Festbetrag kommt.</p> <p>Für die Wirkstoffe Etanercept und Infliximab besteht jeweils ein Festbetrag. Mit den regelhaft gesetzlichen Rabatten erhalten die Krankenkassen gemäß § 130a Absatz 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel einen Abschlag von 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer.</p> <p>Im Rahmen der Kostendarstellung zieht der G-BA regelhaft den genannten Abschlag bei Zugrundelegung des Festbetrags ab.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

1. GKV-Spitzenverband. Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname. Stand 15.10.2020. 2020.

5.4 Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	18.11.2020
Stellungnahme zu	Ixekizumab (Taltz®) (2020-08-01-D-569)
Stellungnahme von	Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Der pharmazeutische Unternehmer Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH nimmt Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Ixekizumab zur Behandlung der axialen Spondyloarthritis als Hersteller der Wirkstoff bzw. Arzneimittel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Methotrexat (metex[®], MTX medac, Methotrexat medac, Trexject[®]), in den Darreichungsformen Tabletten, Injektionslösung, Injektionslösung in einer Fertigspritze und Injektionslösung in einem Fertigpen, u.a. zur Behandlung von rheumatoider Arthritis zugelassen [1] [2] [3] [4] [5], • Sulfasalazin (Sulfasalazin medac), u.a. zur Behandlung von Spondyloarthropathie mit peripherer Arthritis zugelassen [6]. <p>Die vorgenannten Wirkstoffe werden in dem zur Bewertung eingereichten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Lilly Deutschland GmbH bzw. Eli Lilly Nederland B.V. [7] [8] [9] [10], in den entsprechenden G-BA Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [11] und im entsprechenden IQWiG-Bericht [12] angeführt.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen</p>
<p>2) Obgleich die Wirkstoffe Sulfasalazin und Methotrexat keineswegs die zentralen Bausteine in der Behandlung der Spondyloarthritis darstellen, werden die Wirkstoffe Sulfasalazin und Methotrexat zur Behandlung zum Beispiel der Spondylitis ankylosans in Mono- und Kombinationstherapie eingesetzt [13], sind in den europäischen und deutschen Behandlungsleitlinien</p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine 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 dagegen sprechen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>angeführt [14] [15] [16] sowie Bestandteil der systemischen Vor- und Begleittherapie der durch den pharmazeutischen Hersteller vorgelegten Studien [10].</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>
<p>3) Dem „Statement“ 8-26 in der deutschen Behandlungsleitlinie [16], dass es keine ausreichende Evidenz für eine Kombination von TNF-Inhibitoren mit csDMARDs, speziell MTX zur Vermeidung von anti-drug-antibodies gäbe, möchte Medac u.a. folgende Literatur entgegenen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lie E 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 [17], • Heinonen AV et al., Effectiveness and Drug Survival of TNF Inhibitors in the Treatment of Ankylosing Spondylitis: A Prospective Cohort Study [18], • Ducourau E et al., Methotrexate effect on immunogenicity and long-term maintenance of adalimumab in axial spondyloarthritis: a multicentric randomised trial [19], • Hernández-Breijo B et al., Association between concomitant csDMARDs and clinical response to TNF inhibitors in overweight patients with axial spondyloarthritis [20], 	<p>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 dagegen sprechen.</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: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
<ul style="list-style-type: none"> • Martínez A et al., The Effect of Sulfasalazine and Methotrexate on the Immunogenicity of Infliximab and Adalimumab in Patients with Spondyloarthritis [21], • Nair AM et al., TNFα blockers followed by continuation of sulfasalazine and methotrexate combination: a retrospective study on cost saving options of treatment in Spondyloarthritis [22]. 									
<p>4) Als weitgehender Konsens der <i>scientific community</i> gilt: „Die sogenannten Basistherapeutika (conventional synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drugs, csDMARD), wie Sulfasalazin, Methotrexat oder Leflunomid, haben aufgrund fehlender Wirksamkeitsnachweise bei axSpA keinen therapeutischen Stellenwert. Bei peripherer Arthritis hingegen sind Basistherapeutika, vorzugsweise Sulfasalazin, wirksam und können bei Patienten mit peripherer Gelenkbeteiligung angewendet werden“ [9].</p> <p>Deshalb erlaubt sich Medac an dieser Stelle noch einmal die Einnahme von csDMARDs als Vor- und begleitende Therapien in den durch den pharmazeutischen Hersteller Lilly selbst durchgeführten und eingebrachten Studien COAST-V, COAST-W und COAST-X zur Behandlung der axialen Spondyloarthritis im Ixekizumab-Studienarm hervorzuheben [10]:</p> <table border="0" data-bbox="165 1262 972 1297"> <thead> <tr> <th>Studienarm IXE</th> <th>COAST-V</th> <th>COAST-W</th> <th>COAST-X</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>• Sulfasalazin:</td> <td>30%</td> <td>10,5%</td> <td>24%</td> </tr> </tbody> </table>	Studienarm IXE	COAST-V	COAST-W	COAST-X	• Sulfasalazin:	30%	10,5%	24%	<p>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 dagegen sprechen.</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>
Studienarm IXE	COAST-V	COAST-W	COAST-X						
• Sulfasalazin:	30%	10,5%	24%						

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Methotrexat: 11% 14,9% 18%.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

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

Literaturverzeichnis

- [1] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® PEN Injektionslösung im Fertigpen, Wedel Juli 2020
- [2] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® 50 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Oktober 2019
- [3] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® Injektionslösung 7,5 mg/ml, Wedel Juli 2020
- [4] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation metex® Tabletten, Wedel Juli 2020
- [5] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Trexject® 10 mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze, Wedel Oktober 2019
- [6] Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Fachinformation Sulfasalazin medac 500 mg magensaftresistente Filmtabletten, Wedel Oktober 2019
- [7] Lilly Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Ixekizumab (Taltz®). Modul 1A, o.O. 2020
- [8] Lilly Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Ixekizumab (Taltz®). Modul 2, o.O. 2020
- [9] Lilly Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Ixekizumab (Taltz®). Modul 3A, o.O. 2020
- [10] Lilly Deutschland GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V: Ixekizumab (Taltz®). Modul 4A, o.O. 2020
- [11] Gemeinsamer Bundesausschuss, 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: axiale Spondyloarthritis, o.O. 2020
- [12] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Ixekizumab (Psoriasis Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung, Köln 2018 (= IQWiG-Berichte Nr. 631)
- [13] Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Daten der Kerndokumentation 2018, Berlin 2020, insbesondere Folie 18
(URL: https://www.drfg.de/wp-content/uploads/Ergebnisse_Kerndokumentation_2018.pdf)
- [14] van der Heijde D et al., 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Annals of the Rheumatic Diseases 2017;76:978-991
- [15] Kiltz, U. & Braun, J., Aktuelle Therapie der axialen Spondyloarthritis. Z Rheumatol 2020;79:13-22
- [16] DGRh, AWMF-S3-Leitlinie (060-003). Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen, o.O. 2019
(URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-003l_S3_Axiale-Spondyloarthritis-Morbus-Bechterew-Fruehformen-2019-10.pdf)
- [17] Lie E 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. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2015;74:970-978
- [18] Heinonen AV et al., Effectiveness and Drug Survival of TNF Inhibitors in the Treatment of Ankylosing Spondylitis: A Prospective Cohort Study. *The Journal of Rheumatology* 2015;42:2339-2346
- [19] Ducourau E et al., Methotrexate effect on immunogenicity and long-term maintenance of adalimumab in axial spondyloarthritis: a multicentric randomised trial. *RMD Open* 2020;6:e001047
- [20] Hernández-Brejjo B et al., Association between concomitant csDMARDs and clinical response to TNF inhibitors in over-weight patients with axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2019;21,66
- [21] Martínez A et al., The Effect of Sulfasalazine and Methotrexate on the Immunogenicity of Infliximab and Adalimumab in Patients with Spondyloarthritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(suppl 10): [Abstract Number 2147].
(URL: <https://acrabstracts.org/abstract/the-effect-of-sulfasalazine-and-methotrexate-on-the-immunogenicity-of-infliximab-and-adalimumab-in-patients-with-spondyloarthritis/>)
- [22] Nair AM et al., TNF α blockers followed by continuation of sulfasalazine and methotrexate combination: a retrospective study on cost saving options of treatment in Spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* 2017;36:2243-2251

5.5 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	20.11.2020
Stellungnahme zu	Ixekizumab (Taltz®)
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH Co. & KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. November 2020 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Ixekizumab (Taltz®) in der Indikation axiale Spondyloarthritis veröffentlicht (https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/570/#nutzenbewertung).</p> <p>Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG nach §35a SGB V (Bericht-Nr. 989).</p> <p>Ixekizumab ist zum einen angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. Zum anderen ist Ixekizumab 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.</p> <p>Die Zielpopulation unterteilt sich in 3 Fragestellungen:</p> <ul style="list-style-type: none">– Fragestellung A1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt– Fragestellung A2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD ansprechen oder bei	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH Co. & KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Fragestellung A2)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Fragestellung B: erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Fragestellung A2) <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA für die Teilpopulation A1 und A2 Adalimumab oder Etanercept oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol oder Secukinumab fest. Für die Teilpopulation B legte der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol fest.</p> <p>Nachfolgend nimmt AbbVie Stellung zur geänderten Berichtstruktur des IQWiG im Bewertungsbericht durch die Corona-Pandemie.</p>	
<p>Geänderte Berichtstruktur des IQWiG im Bewertungsbericht durch die Corona-Pandemie</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf die Bewertung der Daten in Modul 5 sowie auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 und Modul 4 in Nutzenbewertungen verzichtet. Diese veränderte Bewertungspraxis des IQWiG findet auch bei dem vorliegenden Bericht Nr. 989 zu Ixekizumab in der axialen Spondyloarthritis Anwendung. Das IQWiG begründet das Vorgehen mit Einschränkungen durch die Corona-Pandemie:</p> <p>Originalwortlaut: Dossierbewertung A20-66, S. 2:</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH Co. & KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 A (Abschnitt 3.1) und Modul 4 A des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>AbbVie erkennt an, dass die Corona-Pandemie eine sehr große Herausforderung für alle Beteiligte darstellt. Gleichzeitig plädiert AbbVie für transparente und nachvollziehbare Bewertungsverfahren, die ohne die Berücksichtigung aller integralen Bestandteile des Dossiers nicht sichergestellt werden können.</p> <p>AbbVie sieht die Bewertung der Daten in Modul 5 sowie die Kommentare zu den Modulen 3 und 4 als notwendige Voraussetzung für die Nachvollziehbarkeit der Positionen des IQWiG, die Gewährleistung einer transparenten Nutzenbewertung sowie die Sicherstellung eines fairen Stellungnahmeverfahrens für pharmazeutische Unternehmen.</p> <p>Dadurch sieht AbbVie die Beobachtung auch der methodischen Entwicklung erschwert und erhofft sich eine umgehende Rückkehr zum alten Berichtsformat. AbbVie betrachtet diese Information vor dem Hintergrund der Dossiererstellung oder der Studienplanung als von essenzieller Bedeutung.</p>	

5.6 Stellungnahme der UCB Pharma GmbH

Datum	20. November 2020
Stellungnahme zu	Ixekizumab / Taltz®
Stellungnahme von	UCB Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 34 Nutzen bewertung	<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: Die zitierte Fachinformation von Cimzia® (Certolizumab Pegol) „UCB Pharma GmbH 2019. Fachinformation. Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einem Fertipen (Stand: 06.2019)“ entspricht nicht der aktuellen Version. Der aktuell verfügbare Stand ist Juli 2020 [1].</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.
Modul 3A, S. 52 und S. 58	<p>Anmerkung: Die im Modul 3A des Nutzendossiers zu Ixekizumab unter Abschnitt 3.3.5 auf S. 58 aufgeführte Summe der Jahrestherapiekosten von Certolizumab Pegol ist nicht korrekt. Die unter Abschnitt 3.3.4 auf S. 52 ff. aufgeführten zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen in der Erhaltungsphase nicht</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wird auf die Herleitung dieser in den Tragenden Gründen verwiesen.

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>regelmäßig, sondern ausschließlich einmalig vor Behandlungsbeginn an (Fachinformation Cimzia® [1]). Somit dürfen Kosten für Leistungen bei der Berechnung der 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 180,44 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 Juli 2020

5.7 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	23.11.2020
Stellungnahme zu	Ixekizumab (Taltz®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. November 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Ixekizumab (Taltz®) von Lilly Deutschland GmbH aufgrund eines neuen Anwendungsgebiets veröffentlicht.</p> <p>Ixekizumab in einem weiteren neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen zur Behandlung der axialen Spondyloarthritis bei erwachsenen Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben sowie 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.</p> <p>Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA drei Patientengruppen. Für (A1) Patienten, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt, legt der G-BA einen TNF-α-Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder einen IL17-Inhibitor (Secukinumab) fest. Für (A2) Patienten, die ungenügend auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt,</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>legt der G-BA einen Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum mit TNF-α-Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL17-Inhibitor (Secukinumab) fest. Für (B) Patienten ohne Röntgennachweis, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung, legt der G-BA einen TNF-α-Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in allen drei Patientengruppen einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine relevanten Daten vorgelegt worden seien. Auch der Hersteller beansprucht in seinem Dossier keinen Zusatznutzen.</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: „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</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)
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:

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

Literatur:

-

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Ixekizumab

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. Dezember 2020
von 15:55 Uhr bis 16:22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Prof. Dr. Kretschmer
Herr Dr. Russ
Herr Dr. Schymura
Herr Görgen

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Dr. Melzer
Frau Dr. Veit

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **medac:**

Herr Bahr

Angemeldete Teilnehmerin der **GMALL Studiengruppe:**

Frau Dr. Pfeifer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVie Deutschland GmbH:**

Frau Görgülü
Frau Dr. Gaupel

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

Herr Dr. Dombrowsky
Frau Dr. Nau

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e. V.**

Herr Prof. Dr. Krüger
Frau Dr. Kiltz

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15:55 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr geehrte Damen und Herren! Herzlich willkommen erneut im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zur letzten Anhörung für heute zu Ixekizumab, Anwendungsgebiet axiale Spondyloarthritis. Wir haben als Basis die Dosierbewertung des IQWiG vom 27. Oktober dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen Lilly Deutschland GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, Novartis Pharma GmbH, medac, AbbVie, UCB und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Ich muss erneut die Anwesenheit feststellen, da wir wieder ein Wortprotokoll führen. Frau Kretschmer ist immer noch da und immer noch gut gelaunt. Für Lilly müssten neu da sein Herr Dr. Russ, Herr Dr. Schymura und Herr Görgen, für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie Herr Prof. Dr. Krüger. Herr Prof. Krüger? Es wäre blöd, wenn er nicht da wäre. Gehen wir erst einmal weiter, das frage ich nachher noch einmal ab. Frau Dr. Kiltz? Ist auch nicht da. Ich sehe sie nicht. Herr Dr. Melzer und Frau Dr. Veit für Novartis? – Ja. Herrn Bahr von medac habe ich gerade gesehen. Für AbbVie Deutschland müssten da sein Frau Görgülü und Frau Dr. Gaupel, Herr Dr. Dombrowsky und Frau Dr. Nau für UCB, Herr Dr. Rasch für den vfa ist auch immer noch da. Jetzt noch einmal neu: Herr Prof. Dr. Krüger, Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie? Herr Krüger nicht. Frau Dr. Kiltz? – Herr Krüger, war das ein Lebenszeichen? – Ja, ich sehe Herrn Krüger. Gott sei Dank. Dann Frau Dr. Kiltz? Frau Kiltz fehlt, aber Herr Krüger ist da. Wir müssen aufpassen, wann sie sich einwählt.

Dann würde ich Frau Kretschmer wieder die Möglichkeit geben, aus ihrer Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung zu sagen. Da gibt es eine relativ große Übereinstimmung. Vor diesem Hintergrund, glaube ich, wird das sicherlich nicht so frage- und antwortmäßig diskutiert werden müssen, wie wir es eben getan haben. Aber es gibt trotzdem einige spannende Punkte. Frau Kretschmer, Sie haben das Wort.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. Seien Sie einmal gespannt. So einfach mache ich es dann doch nicht. – Meine Damen und Herren, zweite Anhörung zu Ixekizumab. Wir haben die Mannschaft getauscht. Das haben Sie schon gesehen. Gehen wir noch einmal rund, damit Sie wissen, welche Themen von den Kollegen bearbeitet werden, die hinzugekommen sind. Herrn Görgen kennen Sie schon, aber ich gebe einmal weiter.

Herr Görgen (Lilly): Hallo noch einmal, Christoph Görgen, Market Access-Manager, verantwortlich für Ixekizumab und das jetzt relevante Dossier. – Vielen Dank.

Herr Dr. Russ (Lilly): Guten Tag! Mein Name ist Hagen Russ, und ich bin in der medizinischen Abteilung verantwortlich für Ixekizumab in den rheumatologischen Indikationen.

Herr Dr. Schymura (Lilly): Guten Tag! Mein Name Yves Schymura, und ich bin der verantwortliche Statistiker für Ixekizumab in der Indikation axiale Spondyloarthritis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ich halte nur gerade fest, Frau Kiltz ist jetzt auch da. Seien Sie herzlich willkommen, Frau Dr. Kiltz. Dann sind wir jetzt komplett. – Frau Kretschmer, Sie haben das Wort.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Dann springe ich gleich in die Thematik hinein. Wie Sie erwähnt haben, sprechen wir jetzt über Ixekizumab bei der Zulassungserweiterung in der aktiven röntgenologischen und nicht röntgenologischen axialen Spondyloarthritis. Weil Spondyloarthritis ein Zungenbrecher ist, versteife ich mich wahrscheinlich im Weiteren auf axSpA. Ixekizumab kann bei Patienten angewendet werden, die auf eine konventionelle Therapie oder nicht-steroidale Antirheumatika nicht mehr ansprechen oder beides nicht vertragen haben.

Was ist diese axiale Spondyloarthritis oder axSpA? Bei dieser immunvermittelten chronischen entzündlichen rheumatologischen Erkrankung kommt es, wenn es nicht frühzeitig diagnostiziert und behandelt wird, zu einer Verknöcherung bis zu einer Versteifung der Wirbelsäule. Es entstehen irreversible Schäden an der Wirbelsäule und im Beckenbereich. Bei der röntgenologischen axSpA kann das typische vorn über gebeugte Haltungsbild entstehen, was als typisches Morbus Bechterew-Syndrom bekannt ist. Glücklicherweise sieht man es nicht mehr häufig im Straßenbild. Vor zehn, 20, 30 Jahren war es sicherlich noch häufiger.

Die axSpA beginnt im Alter von unter 30 Jahren. Damit handelt es sich also um recht junge Patienten, die in einer Lebensphase sind, in der sie viele Träume haben, in der sie vielleicht gerade dabei sind, ihre Berufskarriere zu beginnen oder schon die ersten Schritte gemacht haben, sich überlegen, wie ihr Leben ablaufen wird, was sie tun können, wo sie hin wollen oder vielleicht darüber nachdenken, eine Familie zu gründen. Womit müssen diese Patienten täglich leben und kämpfen? Sie müssen mit tiefsitzenden Rückenschmerzen und Gesäßschmerzen leben, die vornehmlich in der Nacht auftreten und dann leider Schlaflosigkeit auslösen. Bei der morgendlichen Rückensteifigkeit, der sogenannten Morgensteifigkeit, brauchen die Patienten circa 30 Minuten, bis die Beweglichkeit wieder einigermaßen hergestellt ist, um aus dem Bett auszusteigen. Sie müssen mit Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Erschöpfung kämpfen, und das am Tag, und sie haben zusätzlich periphere Gelenkschmerzen. Die Patienten haben darüber hinaus im Alltäglichen ihre Schwierigkeiten. Das bezieht sich zum Beispiel auf das Anziehen, das schwerfällt, Gegenstände vom Boden aufzuheben oder vom Regal herunterholen, auch das Treppensteigen macht ihnen Schwierigkeiten. Aufstehen vom Stuhl ohne zusätzliche Hilfe ist eine weitere problematische Tatsache für diese Patienten. Die soziale Teilhabe ist eingeschränkt; denn Sport zu treiben, Freunde zu treffen, Verreisen wird mit all den Symptomen, die ich Ihnen gerade beschrieben habe, sehr schwierig.

Wie schon erwähnt, ist die Ursache eine entzündliche immunvermittelte Reaktion im Signalweg der Interleukine 17, und da ist es nicht überraschend, dass Ixekizumab als Vertreter der IL-17-Inhibitoren eine sehr gute Wirksamkeit zeigt. Es lindert die Krankheitssymptome, verbessert die Beweglichkeit und das Fortschreiten der Erkrankung und damit die Funktionseinschränkung, die mit der axSpA verbunden ist.

Die von uns vorgelegten Daten belegen, dass Ixekizumab sowohl bei nicht röntgenologischer, als auch bei röntgenologischer axSpA und sogar bei Patienten, die auf TNF- α -Inhibitoren nicht mehr ansprechen – das sind circa 30 bis 40 Prozent der Patienten –, in allen klinischen Parametern noch wirksam und hochwirksam ist, in der Wirksamkeit schnell anfängt, schnell einflutet und eine Wirksamkeit zeigt und die Symptome signifikant anhaltend verbessert, und zwar indem wir eine geringeres Auftreten von Rückenschmerzen haben, eine verbesserte Bewältigung der Alltagstätigkeiten wie Bücken, Aufstehen, ein geringeres Ausmaß an Erschöpfung und ganz wichtig eine verbesserte Lebensqualität, die bei diesen Patienten doch massiv eingeschränkt ist, und, wie wir gerade diskutiert haben, bei guter Verträglichkeit.

Bei der Untersuchung des kombinierten Endpunktes zur Krankheitsaktivität haben wir uns dabei hohe Hürden gesetzt; denn das Ziel war, mindestens 40 Prozent Verbesserung der Krankheitsaktivität und Funktion zu erreichen. Für die Patienten bedeutet das spürbare Verbesserungen bei der Symptomatik, wenn ich diesen hohen Schwellenwert ansetze. Der Patient kann seine Alltagsaktivitäten wieder viel besser bewältigen, kann zum Beispiel Sport treiben, verreisen, Fahrrad fahren, also all das, was das Leben deutlich lebenswert macht.

Wir beobachteten in einer unserer Studien unter anderem, dass Ixekizumab numerisch durchweg besser abgeschnitten hat als Adalimumab im Referenzarm. Ebenso zeigen wir, dass nach TNF- α -Versagen jeder vierte Patient mit Ixekizumab mindestens diese 40-prozentige Verbesserung der Krankheitssymptome zeigt.

Sie haben es schon angedeutet, Herr Hecken, die Studien, die wir eingereicht haben, entsprechen leider nicht den formalen Kriterien, die an die frühe Nutzenbewertung angelegt werden. Wir haben Ihnen einen Wirksamkeitsnachweis über 52 Wochen beigegeben, wir haben einen Referenzarm mit Adalimumab, der nur von 16-wöchiger Dauer war. So haben wir es auch im Dossier beschrieben und an der Stelle aus formalen Gründen keinen Zusatznutzen gefordert. Allerdings – und das ist sehr wichtig – gibt es für die Behandlung der axSpA einen hohen medizinischen Bedarf, insbesondere wenn man weiß, dass diese 30 bis 40 Prozent der Patienten nicht auf eine TNF- α -Therapie ansprechen. Das sind in Deutschland circa 5.000 Patienten pro Jahr, die nur unzureichend behandelt werden können und bei denen der Symptomatik der Versteifung der Wirbelsäule, des Beckenbereiches, der Verknöcherung der Wirbelsäule nicht Einhalt geboten werden kann.

Im Zusammenhang mit dem, was wir aus den Leitlinien wissen, sehen wir unsere Ergebnisse, die wir mit Ixekizumab vorgelegt haben, als ausreichend und überzeugend an. Wir sehen für die Patienten, die mit Ixekizumab behandelt werden, auf der Basis der überzeugenden Daten, die es gibt, die begrenzt sind – das ist so – und die den therapeutischen Bedarf in dieser Lücke schließen, die auf TNF- α -Inhibitoren nicht mehr ausreichend ansprechen, einen Zusatznutzen und würden uns logischerweise wünschen, dass der G-BA das genauso sieht. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Kretschmer, für diese Einführung. – Die erste Frage von mir geht an die beiden Kliniker, Herrn Professor Krüger und Frau Dr. Kiltz. Wir haben hier zwei Patientengruppen, deshalb die erste Frage: Gibt es aus Ihrer Sicht innerhalb der Indikation Patientengruppen – das können die beiden sein oder vielleicht Untergruppen in der jeweiligen Patientengruppe –, die aus Ihrer klinischen Erfahrung von einer Behandlung mit Ixekizumab in besonderer Art und Weise profitieren? Dann noch einmal – Frau Kretschmer hat es eben angesprochen, aber der guten Ordnung halber abgefragt: Wie sehen Sie das Sicherheitsprofil von Ixekizumab? Wir haben gehört, dass es in der Indikation Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis schon seit geraumer Zeit in der klinischen Anwendung ist. Sehen Sie hier irgendwelche anderen Signale, was Sicherheitsprofile in dem jetzigen Indikationsgebiet angeht, oder kann man sagen, das wird sich nicht anders darstellen als in den anderen Indikationen? Ich weiß nicht, wer beginnen möchte, Herr Krüger oder Frau Kiltz.

Frau Dr. Kiltz (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie): Es ist so, dass wir für die zwei Untergruppen – damit, denke ich, meinen Sie die nicht röntgenologische SpA und die röntgenologisch axiale SpA – die Indikation sehen, dass wir weitere Therapieoptionen haben. Generell kann man sagen, dass die Patienten umso besser ansprechen, je kürzer die Diagnosezeit her ist und je schneller sie eine suffiziente Therapie bekommen haben. Es wurde

schon ausgeführt, dass auch die Biologika-erfahrenen Patienten, sprich: die TNF- α -Inhibitoren vorher bekommen haben, nach Umstellung noch einmal mit einer Besserung reagieren. Insofern erweitert das für uns die praktischen Möglichkeiten, die Patienten in Richtung Remission zu bekommen, auf jeden Fall sehr stark. Ich persönlich würde keine Differenzierung in den zwei Untergruppen machen, sofern die Symptombdauer vergleichbar ist. Wir sehen, dass die Entzündungslast bei den Patienten durchaus sehr variabel ist. Eine der Zulassungsmöglichkeiten für Biologika ist, dass die Patienten, die noch keine starken knöchernen Veränderungen aufweisen, einen objektiven Entzündungsnachweis aufweisen müssen.

Sie fragten noch, welche Patientengruppe besonders gut davon profitieren würde. In meiner klinischen Erfahrung gehe ich immer so vor, dass ich neben der Achsenskelett-Entzündung auch die extraspinalen bzw. extraartikulären Manifestationen mit in Betracht ziehe. Bei den Patienten, die insbesondere eine Psoriasis vulgaris mit einem ausgedehnten Befall haben, würde ich einen starken Nutzen in der klinischen Versorgung sehen, weil wir da quasi zwei Probleme mit einem Medikament behandeln.

Das Sicherheitsprofil würde ich zwischen der Psoriasis vulgaris und der Psoriasis-Arthritis nicht generell unterschiedlich ansehen, wenn wir eine vergleichbare Patientenpopulation haben. Das heißt, wir haben bei Patienten mit der axialen SpA eher tendenziell etwas jüngere Patienten. Der Vorteil zum Beispiel gegenüber der Psoriasis-Arthritis ist, dass wir keine Glukokortikoide einsetzen, sodass ich hier von einer vergleichbaren Sicherheitslage ausgehen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Kiltz. – Ergänzungen, Herr Professor Krüger?

Herr Prof. Dr. Krüger (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie): Dem ist nicht mehr sehr viel hinzuzufügen. Was ich unbedingt unterstreichen will, ist, dass wir bisher relativ wenige Therapieoptionen bei der Gruppe der axialen Spondyloarthritis haben. Das ist immer noch viel zu wenig, wenn man bedenkt, dass ungefähr – das wissen wir aus den Registerdaten – 50 Prozent der Patienten im Prinzip nach zwei Jahren den TNF-Inhibitor absetzen, warum auch immer, Verträglichkeit oder vielleicht auch Wirkverlust. Daraus geht schon hervor, dass wir mehr Therapien brauchen. Ich glaube, der große Vorteil liegt darin, dass wir eine weitere Substanz zur Verfügung haben, die gerade in den Studien gezeigt hat, dass sie bei TNF – nicht Versagern – aber unzureichendem Ansprechen auf TNF-Blocker eine recht gute Wirksamkeit hat und damit faktisch, nicht in der Terminologie des IQWiG, aber faktisch in der Versorgungswirklichkeit auf dem Gebiet einen Zusatznutzen besitzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Krüger. – Jetzt habe ich eine Frage von Frau Bickel. Bitte.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an Herrn Professor Krüger. Sie sprachen gerade an, dass gewisse Patienten auf TNF- α -Inhibitoren unzureichend ansprechen. Wir haben in der Fragestellung A1 – das sind die Patienten, die auf eine konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben – den IL-17-Inhibitor Secukinumab als gleichwertig zu TNF- α -Blockern benannt. Es hörte sich bei Ihnen nach einem Stufenschema an, dass man erst TNF- α -Blocker nimmt und dann IL-17. Oder ist das als gleichrangig zu sehen? – Dann habe ich noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, aber erst einmal so weit.

Herr Prof. Dr. Krüger (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie): Die Leitlinie sagt, dass beide Therapieprinzipien gleichwertig sind. Es gibt keinen direkten Head-to-Head-Vergleich, der rechtfertigen würde, dass man das eine oder das andere zuerst einsetzt. In der Realität – deshalb habe ich das auch so ausgedrückt, das wissen wir auch aus den Registerdaten – wird es vom Rheumatologen in Deutschland noch so gehandhabt, weil er das Prinzip der TNF-Blockade seit mittlerweile fast 20 Jahren kennt, dass er das in der Regel zuerst einsetzt. Das muss nicht notwendigerweise so sein, aber faktisch ist das sozusagen die gelebte Rheumatologie. Ansonsten würde ich aber rein aus inhaltlichen Gründen oder aus Sicherheitsgründen kein Stufenschema sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Krüger. – Frau Bickel?

Frau Bickel: Vielen Dank. – Jetzt die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Sie haben in der Fragestellung A1 eine direkt vergleichende Studie gegen Adalimumab gewählt, was gut ist, aber Sie haben nach 16 Wochen die Patienten im Adalimumab-Arm in den Verumarm wechseln lassen. Wieso haben Sie hier eine so kurze Studiendauer gewählt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? Herr Görge? – Herr Dr. Russ.

Herr Dr. Russ (Lilly): Die Frage nach der Studiendauer hat sich an den deutschen bzw. europäischen Leitlinien orientiert, die eine Therapieüberprüfung nach maximal zwölf Wochen vorsieht. Daher haben wir 16 Wochen gewählt, um gewissermaßen auf der sicheren Seite zu sein. Ich muss dazusagen, dass Adalimumab ein aktiver Referenzarm war, dass es sich also nicht um eine direkte Vergleichsstudie handelt, aber Adalimumab sozusagen als interner Standard für uns einen besseren Kontext in der Interpretation der Studienergebnisse von Ixekizumab lieferte. Das heißt, wir konnten anhand dieser aktiven Referenz die Ergebnisse besser einschätzen, zum Beispiel, ob es eine schlüssige Studie oder eine negative Studie ist. Aber wie wir schon ausgeführt haben, war Adalimumab in allen Endpunkten, die wir beobachtet haben, numerisch schlechter als Ixekizumab. Oder um es anders zu formulieren: Ixekizumab war tendenziell numerisch besser als Adalimumab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Russ. – Frau Bickel, zufrieden oder Nachfrage?

Frau Bickel: Ich meine, man wünscht sich immer – – Wir fordern mindestens 24-Wochen-Daten. Deshalb verwundert einen das schon. Dann die zweite Frage: In der Fragestellung A2 und B haben Sie gar keinen direkten Vergleich mehr, sondern das sind, wenn ich das richtig verstanden habe, verschiedene Dosierungen, die miteinander verglichen wurden. Wieso haben Sie das Studiendesign gewählt, wenn das eine so schwere Erkrankung ist, wie die Kliniker eben betont haben, warum keinen aktiven Komparator?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Wieder Herr Russ. Bitte schön.

Herr Dr. Russ (Lilly): Das primäre Ziel unserer drei Studien war es, die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ixekizumab in jedem Krankheitsstadium nachzuweisen bzw. zu untersuchen. Von daher war es unser primäres Ziel, den Vergleich gegen Placebo zu führen. Wie wir schon ausgeführt haben, waren alle primären und sekundären Endpunkte erreicht worden. Das heißt, Ixekizumab führt statistisch signifikant zu einem höheren Ansprechen, zu einer mindestens 40-prozentigen Verbesserung in der Krankheitsaktivität, den

Krankheitssymptomen, der Funktionsfähigkeit und der Beweglichkeit und damit letztlich in der Lebensqualität, die überzeugend besser wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Russ. – Frau Bickel, zufrieden?

Frau Bickel: Zufrieden nicht. Wir hätten uns einen aktiven Vergleich gewünscht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber die Frage ist beantwortet. – Weitere Fragen, bitte. – Keiner mehr? – Dann ging das sehr schnell. Wer fasst noch einmal zusammen? – Frau Kretschmer, bitte.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ich fasse die kurze Anhörung noch einmal zusammen. Ich glaube, herausgekommen ist, dass die Erkrankung der axialen Spondyloarthritis für die Patienten eine enorme Belastung ist und dass es Bedarfe an weiteren Therapeutika gibt. Ich habe die 30 bis 40 Prozent der Patienten erwähnt, die mit dem jetzigen Standard der TNF- α nicht ausreichend behandelt werden können und dass diese 5 000 Patienten das Risiko besitzen, im lebenslangen Verlauf deutliche Einschränkungen in der Verknöcherung, in der Versteifung der Wirbelsäule zu haben, die für die Patienten eine massive Einschränkung bedeutet. Ixekizumab ist hier wirksam. Das haben wir Ihnen dargelegt.

Den Wunsch nach 24-Wochen-Studien und Head-to-Head-Vergleichen teilen wir mit Ihnen. Die EMA war die ausschlaggebende Größe in der Entscheidung unseres globalen Teams, die 16-Wochen-Studien zu machen und mit Adalimumab möglichst einen Referenzarm zu haben. Das haben wir im Dossier so dargelegt, aber aufgrund des großen therapeutischen Bedarfs, der besteht, wünschen wir uns vom G-BA, dass er das anerkennt. Die Datenlage aus der langen Erfahrung seit 2017 mit Ixekizumab ist robust. Es ist eine gut verträgliche, ein gutes Sicherheitsprofil aufweisende Substanz, die für die Patienten einen Zusatznutzen bedeutet. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kretschmer. Danke an alle aus Ihrem Team. Danke an Herrn Krüger und Frau Kiltz, dass Sie uns zwar kurz, aber trotzdem Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen, was hier besprochen wurde. Damit kann ich diese Anhörung schließen. Ich schließe auch den heutigen Teil der Unterausschusssitzung. Wir treffen uns morgen früh wieder mit den Mitgliedern des Unterausschusses. Danke, dass Sie heute bei uns waren. Damit schließe ich die Sitzung.

Schluss der Anhörung: 16:22 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: axiale Spondyloarthritis

Stand: Juli 2020

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

Axiale Spondyloarthritis (Ankylosierende Spondylitis (AS), Nicht-radiographische axiale Spondyloarthritis (nr-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

Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Secukinumab vom 02. Juni 2016 in der Teilindikation (a) *Ankylosierende Spondylitis*

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ixekizumab	
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: 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: 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>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p><i>Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS</i> 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: 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: 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: 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. [Stand: 03/2017]</p> <p><i>Nicht-röntgenologische, axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA)</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 Magnetresonanztomographie (MRT), bei Erwachsenen, die unzureichend auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.</p>
<p>Ixekizumab L04AC13 Taltz®</p>	<p>Axiale Spondyloarthritis <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: 07/2020]</p>
<p>Glukokortikoide</p>	
<p>Prednisolon H02AB06 generisch</p>	<ul style="list-style-type: none"> • andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: <ul style="list-style-type: none"> – Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a) (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: <ul style="list-style-type: none"> – Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS b, c), Arthritis psoriatica (DS c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS a) (Prednison acis FI, Stand 05/2014) </p>
<p>Triamcinolon H02AB08 Volon®</p>	<p>Andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: <ul style="list-style-type: none"> Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke, Arthritis psoriatica, enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität); </p>
<p>Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAID/ NSAR) z. B.</p>	
<p>Indometacin M01AB01 generisch</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen (Indomet-ratiopharm®, FI, Stand 05/2013)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Ibuprofen M01AE01 generisch</p>	<p>Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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)
<p>Naproxen M01AE02 generisch</p>	<p>Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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)
<p>Acemetacin M01AB11 generisch</p>	<p>Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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)
<p>Etoricoxib M01 AH 05 generisch</p>	<p>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)</p>
<p>Celecoxib M01 AH 01 Generisch</p>	<p>Celecoxib Mylan wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Symptomen bei Reizzuständen degenerativer Gelenkerkrankungen (aktivierte Arthrosen), chronischer Polyarthritits (rheumatoide Arthritis) und Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew). (Stand FI 01/2020)</p>

Quellen: Amis-Datenbank, Fachinformationen.

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: axiale Spondyloarthritis

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 12. Mai 2020

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	8
3.3 Systematische Reviews.....	9
3.4 Leitlinien.....	13
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	39
Referenzen	41
Anhang	43

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
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
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
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
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
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 axialer Spondyloarthritis (axSpA), bestehend aus:

- a) Ankylosierender Spondylitis (AS): Erwachsene mit aktiver AS, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben.
- b) Nicht-radiographischer axialer Spondyloarthritis (nr-axSpA): Erwachsene mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Entzündungszeichen, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Spondyloarthritis durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 07.04.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 670 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 14 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse / IQWiG-Berichte

G-BA, 2016 [3]

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 02. Juni 2016 - Secukinumab

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

Ungprasert P et al., 2017 [11].

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:

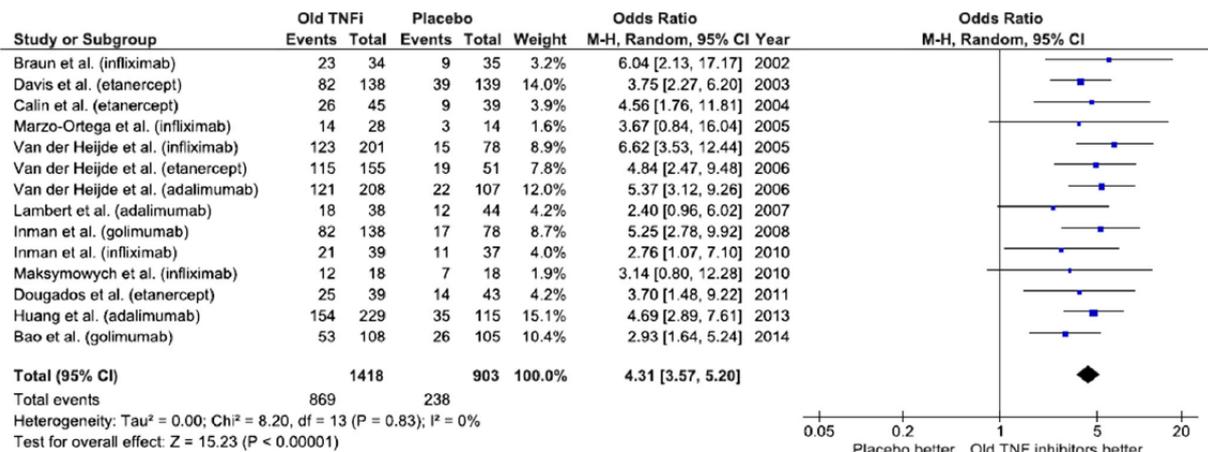
Risk of bias for individual study was low except for unclear risk of selection bias as most studies did not report the process of randomization in detail (siehe Anhang Abbildung 1).

Studienergebnisse:

Direkte Vergleiche

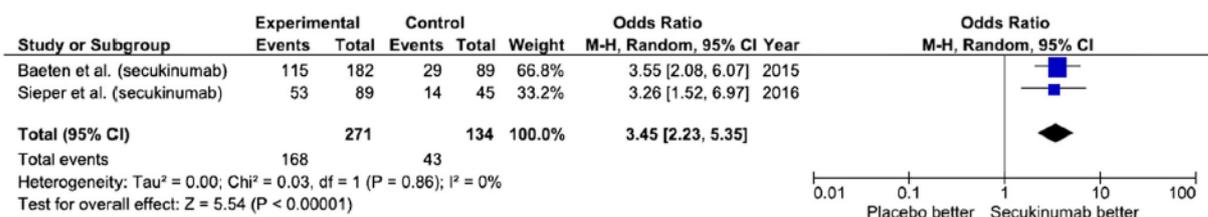
14 trials of older TNF inhibitors were pooled together. The pooled OR of achieving ASAS20 response among older TNF inhibitor-treated patients compared with placebo-treated patients was 4.31 (95% CI, 3.57-5.20). The statistical heterogeneity was low with I^2 of 0%.

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. Tofacitinib ist kein für die Indikation axiale Spondyloarthritis zugelassener Wirkstoff.

Chen C et al., 2016 [1].

Comparative effectiveness of biologic therapy regimes for ankylosing spondylitis – a systematic review and a network meta-analysis

Fragestellung

[...] to assess the comparative efficacy of all available biologic therapy regimens in adults with AS using the technique of network meta-analysis and thus provide meaningful information in the hope of establishing the optimal treatment regimen for the treatment of AS.

Methodik

Population:

participants aged 18 years or older who had AS defined by 1984 modified New York criteria and had responded inadequately to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

Intervention:

all available biologic agents for AS at present such as anti-TNF- α agent, anti-IL-23 or anti-IL-17 or anti-IL-6 agents

Komparator:

placebo

Endpunkte:

proportion of patients achieving 20% improvement in the ASAS Response Criteria (ASAS20) at week 12 or 14

Recherche/Suchzeitraum:

PubMed, Medline, Embase, Cochrane library, and ClinicalTrials.gov were searched from the inception of each database to June 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's Tool for Assessing Risk of Bias
- Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) method to appraise the quality of evidences of current direct and network meta-analysis for the primary outcome

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

14 RCTs (13 published and NCT00195819) (*siehe Anhang Tabelle 1*)

Charakteristika der Population:

- A total of 2672 active AS patients in 14 trials received biologic therapies or placebo.
- In general, patients were similar in terms of baseline data such as age, sex, HLA-B27-positive proportion, duration of AS, concomitant drugs, CRP, and BASDAI.
- DMARDs and NSAIDs were permitted to continue in most studies.

Qualität der Studien:

In general, the studies were considered to be at low risk of bias regarding selection, performance, detection, attrition, and reporting bias (*siehe Anhang Abbildung 2*).

Studienergebnisse:

Two types of meta-analysis were conducted:

- a) direct pairwise meta-analyses using random-effect model
- b) random-effect Bayesian network meta-analyses using Markov chain Monte Carlo methods

Direkte Vergleiche

- Compared with placebo, most biologic therapies were associated with significantly higher proportions of patients achieved ASAS20, ASAS40, ASAS5/6, ASAS partial remission and BASDAI50, except for secukinumab and tocilizumab.
- In the head-to-head trials, etanercept 50 mg QW was comparable to infliximab 5 mg, the effects of etanercept 50 mg QW were substantially equal to that of etanercept 50 mg BIW.
- The direct pairwise meta-analyses were highly heterogeneous in general for all outcomes assessed (*siehe Anhang Abbildungen 3-7*).

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

Most biologic therapy regimes were more effective than placebo regarding all the outcomes assessed, except for secukinumab and tocilizumab.

Kommentare zum Review

Eine Fortführung der Behandlung mit DMARDs und NSAIDs war im Großteil der Studien erlaubt. Tocilizumab ist kein für die Indikation axiale Spondyloarthritis zugelassener Wirkstoff.

3.4 Leitlinien

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), 2019 [2].

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, AB0-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 Ia, Ib 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 Krankheitsschwere 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 Krankheitsschwere) 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 Plazebo fehlen. Daher wird der Empfehlungsgrad von „A“ auf „0“ herabgestuft.

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

(Empfehlungsgrad 0, Evidenz 4)

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, Poddubny 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 INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis* 2014;73:101-107.
387. Dougados M, Wood E, Combe B, Schaeveerbecke 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 Dis* 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 spondylarthritis 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 [14].

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

inliximab 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)

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, Aydinler 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, 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;76:1340-1347.

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, Ciccia 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-tumor necrosis factor- α agents in spondyloarthropathies. *Rheumatology* 2011;50:714–720.
30. Ciurea A, Exer P, Weber U, Tamborini 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 [10].

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). [4]

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-*)

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, Leach 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. Glinborg 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. Glinborg 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 spondyloarthritis. *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. 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):1149-1155.
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, Fojtiková 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, 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):1667-1675.
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, Forejtová 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 [6].

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 "most 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.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2016 [7]

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.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2016 [5]

Van der Heijde D et al., 2017 [13].

*Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS)
European League Against Rheumatism (EULAR)*

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

siehe auch: Van der Heijde D et al., 2015 [12],
Regel A et al., 2017 [8],
Sepriano A et al., 2017 [9].

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 [8], Sepriano A et al., 2017 [9]).

Regel A et al., 2017 [8]

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 [9]

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 start with TNFi therapy.

(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 bDMARD 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.

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. Glinborg 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 2020)
am 06.04.2020

#	Suchfrage
1	[mh Spondylarthritis]
2	((((spondylarthritis*) OR spondyloarthritis*) OR spondylitis*) OR ankylosing) OR bechtere*) OR ankylopoietic):ti,ab,kw
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Apr 2015 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 06.04.2020

#	Suchfrage
1	Spondylarthritis[mh]
2	spondylarthritis*[tiab] OR spondyloarthritis*[tiab] OR spondylitis*[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 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 analyt*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND (evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
5	(#4) AND ("2015/04/01"[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 06.04.2020

#	Suchfrage
1	Spondylarthritis[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 <i>recommendation</i> *[ti])
5	(#4) AND ("2015/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
6	(#5) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Chen C, Zhang X, Xiao L, Zhang X, Ma X.** Comparative effectiveness of biologic therapy regimens for ankylosing spondylitis: a systematic review and a network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(11):e3060.
2. **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].
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 02. Juni 2016 - Secukinumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 07.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-208/2016-06-02_Geltende-Fassung_Secukinumab_nAWG_D-202.pdf.
4. **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.
5. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Secukinumab for active ankylosing spondylitis after treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs or TNF-alpha inhibitors [online]. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 07.04.2020]. (Technology appraisal guidance; Band TA407). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta407>.
6. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Spondyloarthritis in over 16s: diagnosis and management [online]. London (GBR): NICE; 2017. [Zugriff: 07.04.2020]. (NICE guideline; Band 65). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng65>.
7. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis [online]. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 07.04.2020]. (Technology appraisal guidance; Band TA383). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta383>.
8. **Regel A, Sepriano A, Baraliakos X, van der Heijde D, Braun J, Landewe 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.
9. **Sepriano A, Regel A, van der Heijde D, Braun J, Baraliakos X, Landewe 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.
10. **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: 07.04.2020]. URL: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/03/ENGLISH_GPC_Tratamiento_EspAax_AP_s_2018_DEF.pdf.

11. **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.
12. **Van der Heijde D, Aletaha D, Carmona L, Edwards CJ, Kvien TK, Kouloumas M, et al.** 2014 Update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. Ann Rheum Dis 2015;74(1):8-13.
13. **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):978-991.
14. **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

Abbildung 1: Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien (Ungrprasert P et al., 2017 [11].)

	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 1: Studien- und Patientencharakteristika der eingeschlossenen Studien (Chen C et al., 2016 [1].)

Study, Year/NCT ID	Study Design	Number of Patients	HLA-B27 Positive, n (%)	Male, n (%)	Average Age (Yr)	Duration of AS (Yr)	Extra-articular manifestations, n (%)	Concomitant DMARDs, n (%)	Concomitant corticosteroids, n (%)	Concomitant NSAIDs, n (%)	CRP, mg/l	BASDAI (0-10 cm)	Comparison(s)	Funding source(s)
Davis, 2003	International MC	277	217 (78,3)	210 (75,8)	42,0	10,3	13 (4,7)	87 (31,4)	38 (13,7)	254 (91,7)	19,5	5,9	Etanercept 25 mg BIW vs. placebo	Immunex
Calin, 2004	European MC	84	NA	66 (78,6)	43,2	NA	NA	32 (38,1)	13 (15,5)	73 (86,9)	NA	6,0	Etanercept 25 mg BIW vs. placebo	No
Van der Heijde, 2005	International MC	279	242 (86,7)	225 (80,6)	40	8,8	137 (49,1)	NA	NA	NA	15,6	6,6	Infliximab 5 mg/kg vs. placebo	Centocor
Van der Heijde, 2006-1	International MC	315	248 (78,7)	236 (74,9)	42,3	10,9	145 (46,0)	62 (19,7)	31 (9,8)	250 (79,4)	19,4	6,3	Adalimumab vs. placebo	Abbott
Van der Heijde, 2006-2	European MC	356	NA	262 (73,4)	40,6	9,3	66 (18,5)	137 (38,5)	44 (12,4)	291 (81,7)	20,1	6,1	Etanercept 50 mg QW vs. Etanercept 25 mg BIW vs. placebo	Wyeth
Inman, 2008	International MC	356	296 (83,1)	255 (71,6)	38,7	12,1	163 (45,8)	171 (48,0)	57 (16,0)	319 (89,6)	10,3	6,8	Golimumab 50 mg vs. Golimumab 100 mg vs. Placebo	Centocor and Schering-Plough
Giardina, 2010	Italian SC	50	47 (94,0)	39 (78,0)	32,2	15,6	NA	NA	NA	NA	24,0	6,6	Etanercept 50 mg QW vs. infliximab 5 mg/kg	No
Inman, 2010	Canadian MC	76	55 (72,4)	61 (80,3)	41,1	11,4	38 (50,0)	NA	NA	NA	17,7	NA	Infliximab 3 mg/kg vs. placebo	Schering-Plough
Navarro-Sarabia, 2011	Spanish MC	108	88 (81,5)	86 (79,6)	41,4	13,1	NA	31 (28,7)	11 (10,2)	93 (86,1)	19,0	6,3	Etanercept 50 mg BIW vs. Etanercept 50 mg QW	Pfizer S.A.
Baeten, 2013	European MC	30	21 (70,0)	19 (63,3)	41,9	10,1	19 (63,3)	11 (38,0)	3 (10,0)	28 (97,0)	13,3	7,1	Secukinumab vs. placebo	Novartis
Støer, 2014	International MC	102	88 (86,3)	76 (74,5)	42,2	6,5	NA	NA	NA	NA	16,5	6,7	Tocilizumab vs. placebo	F. Hoffmann-La Roche
Huang, 2014	Chinese MC	344	328 (95,3)	280 (81,4)	29,9	7,9	12 (3,5)	204 (59,3)	13 (3,8)	13 (3,8)	22,6	6,1	Adalimumab vs. placebo	AbbVie
Bao, 2014	Chinese MC	213	200 (93,9)	177 (83,1)	30,5	7,1	NA	156 (73,2)	10 (4,7)	10 (4,7)	19,7	6,5	Golimumab 50 mg vs. placebo	Janssen
NCT00195819	Canadian MC	82	69 (84,1)	65 (79,3)	40,9	13,2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	Adalimumab vs. placebo	Abbott

Abbildung 2: Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien (Chen C et al., 2016 [1].)

	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(2013)	+	+	+	+	+	+	+
Bao(2014)	+	●	+	+	+	+	+
Calin(2004)	?	?	+	+	+	+	+
Davis(2003)	+	+	+	+	+	+	+
Giardina (2010)	+	●	●	●	+	●	+
Huang(2014)	+	?	+	+	+	+	+
Inman(2008)	+	+	+	+	+	+	+
Inman(2010)	+	+	+	+	+	+	+
Navarro-Sarabia(2011)	?	●	+	+	+	+	+
NCT00195819	?	+	+	+	+	+	+
Sieper(2014)	+	+	+	+	+	+	+
van der Heijde (2005)	+	?	+	+	+	+	+
van der Heijde (2006-1)	+	●	+	+	+	+	+
van der Heijde (2006-2)	+	●	+	+	+	+	+

Abbildung 3: Forest-Plot mit Gesamtschätzer für den Endpunkt ASAS20 (Effektmaß: Risk Ratio)
(Chen C et al., 2016 [1].)

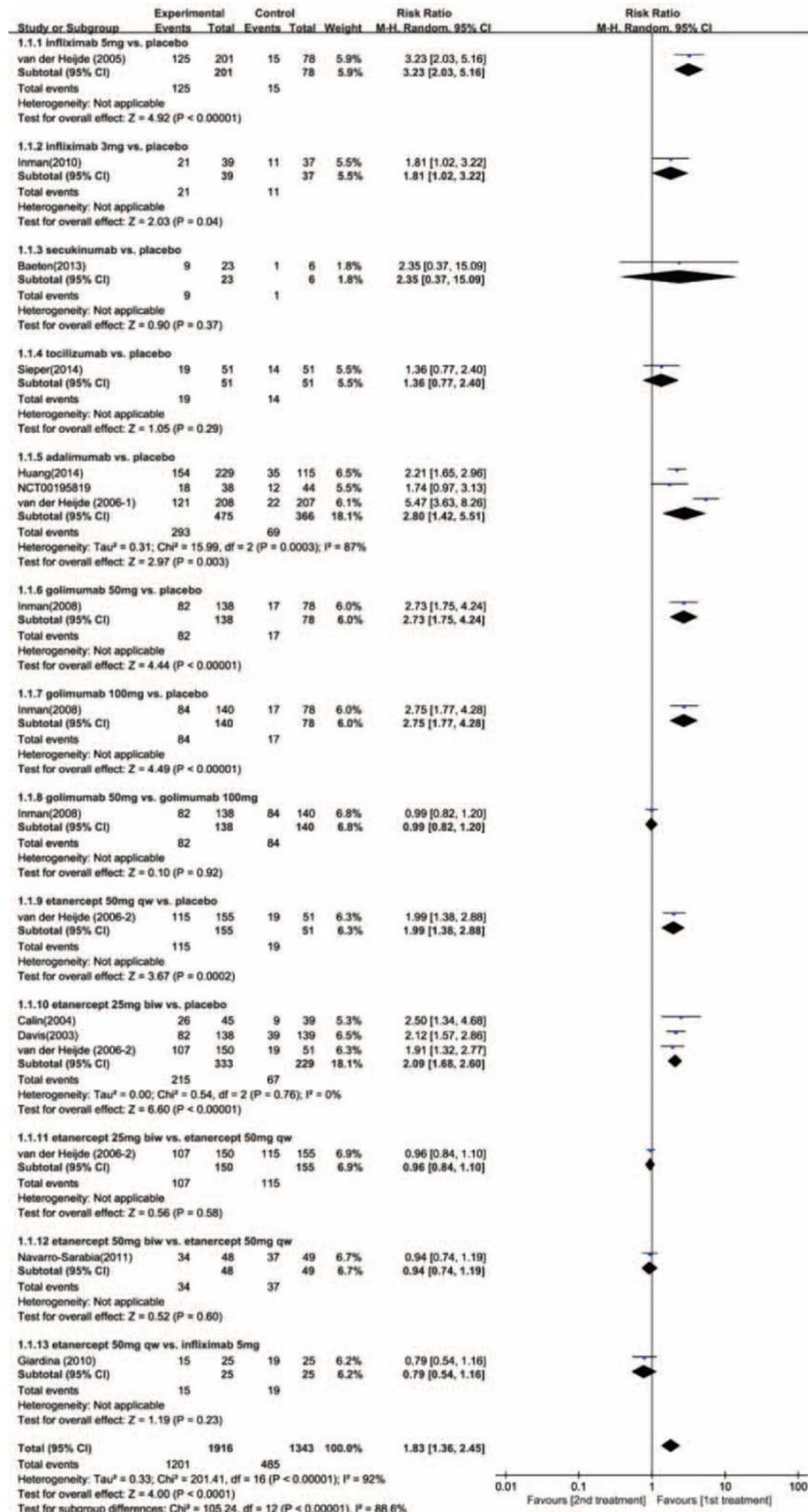


Abbildung 4: Forest-Plot mit Gesamtschätzer für den Endpunkt ASAS40 (Effektmaß: Risk Ratio)
(Chen C et al., 2016 [1].)

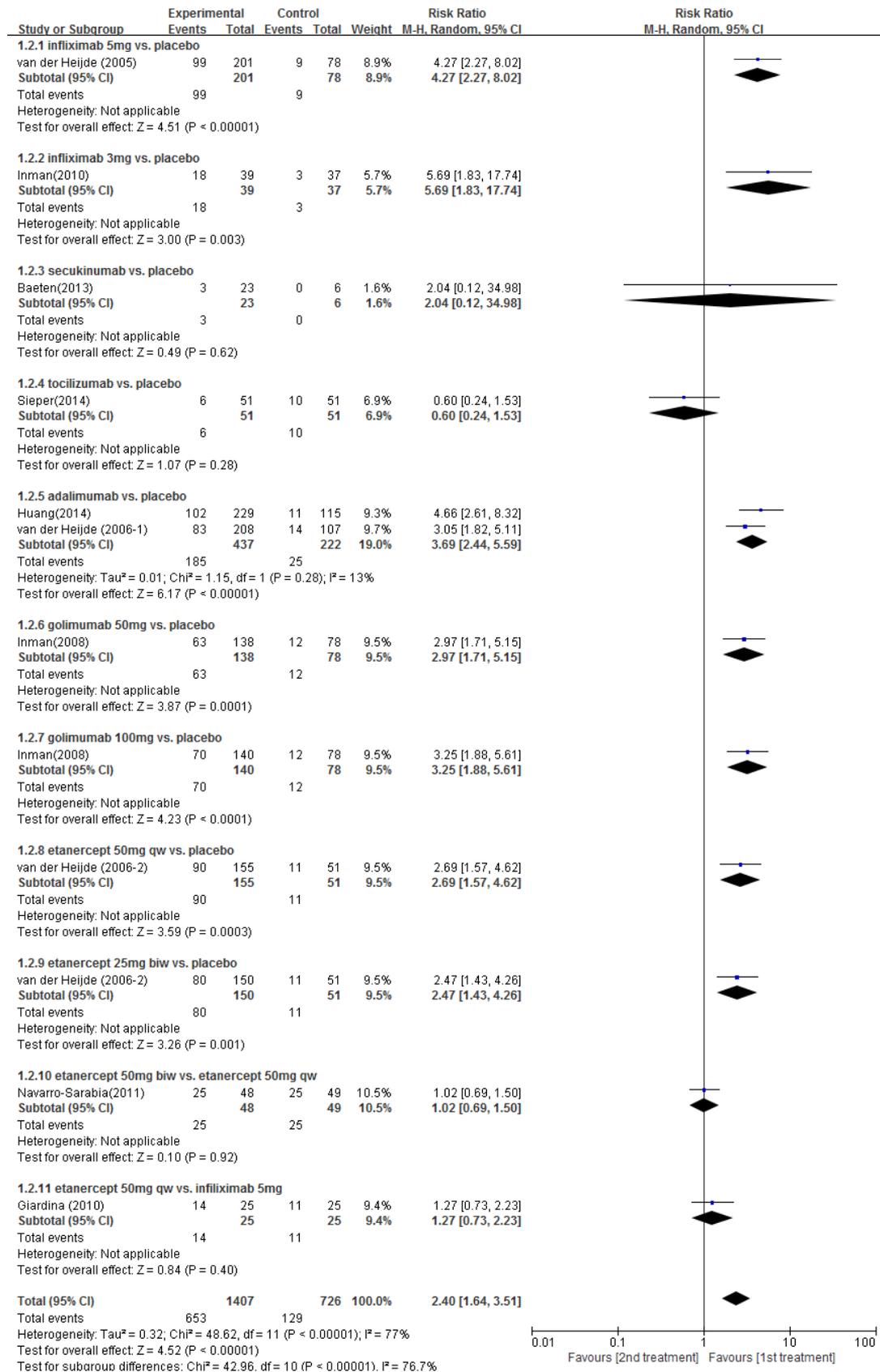


Abbildung 5: Forest-Plot mit Gesamtschätzer für den Endpunkt ASAS5/6 (Effektmaß: Risk Ratio)
(Chen C et al., 2016 [1].)

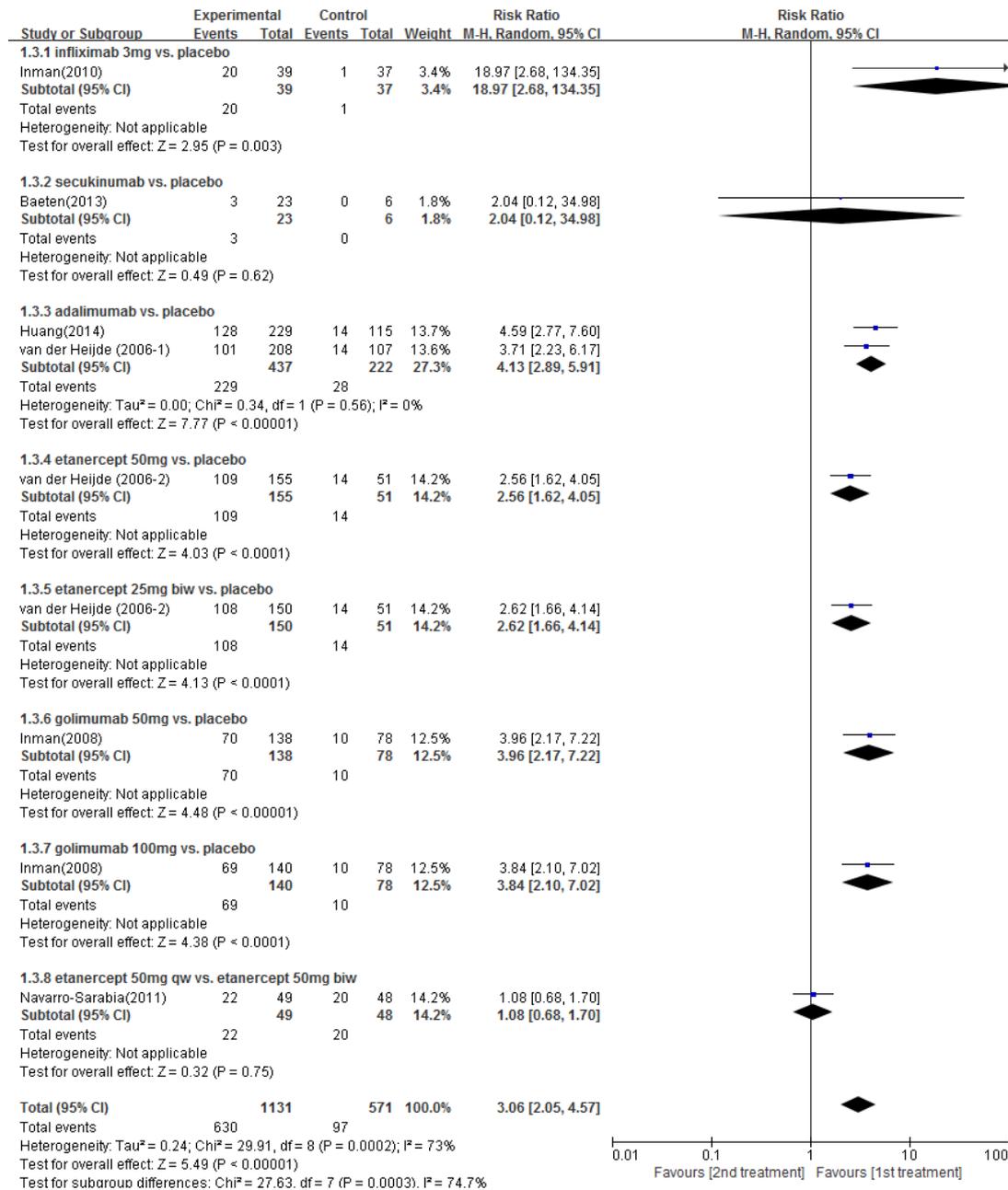


Abbildung 6: Forest-Plot mit Gesamtschätzer für den Endpunkt ASAS Teilremission (Effektmaß: Risk Ratio) (Chen C et al., 2016 [1].)

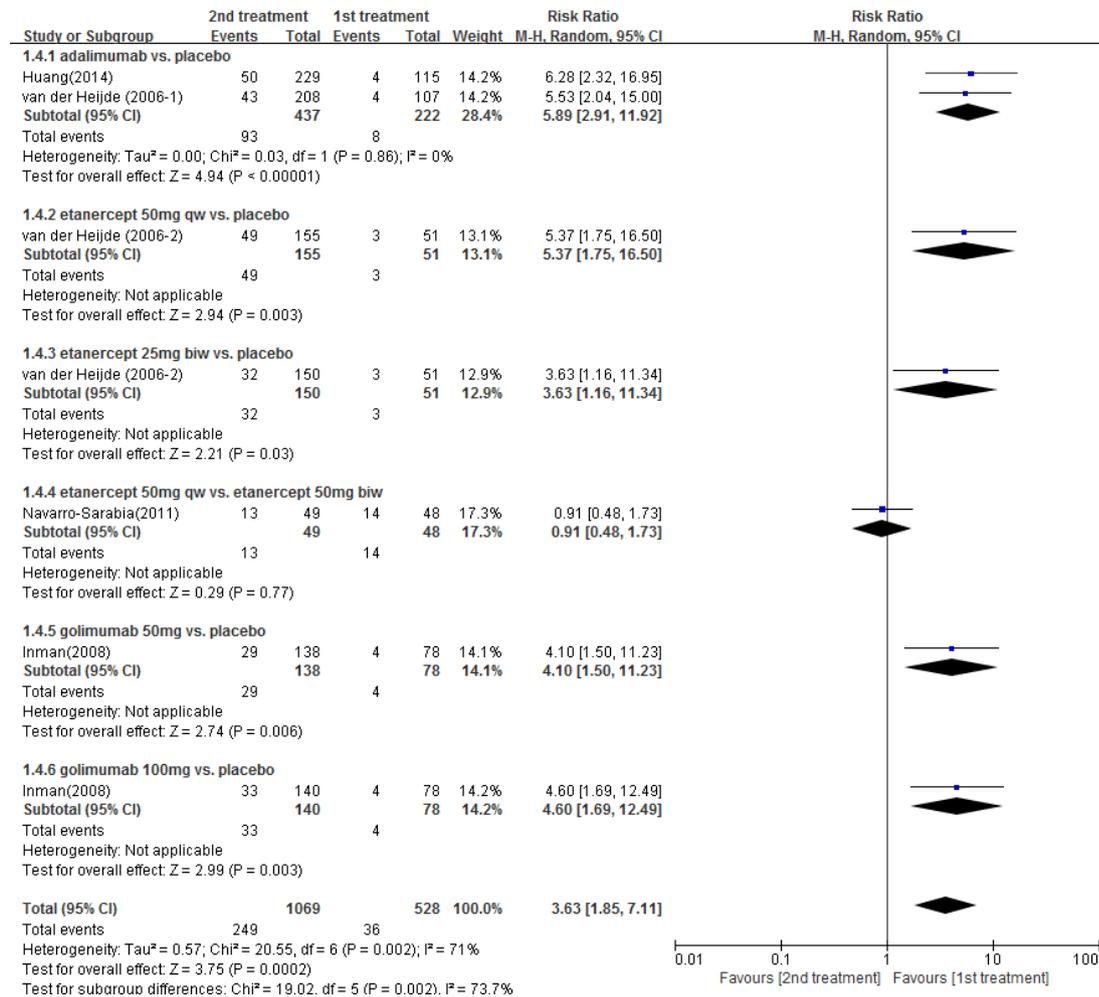


Abbildung 7: Forest-Plot mit Gesamtschätzer für den Endpunkt BASDAI50 (Effektmaß: Risk Ratio)
(Chen C et al., 2016 [1].)

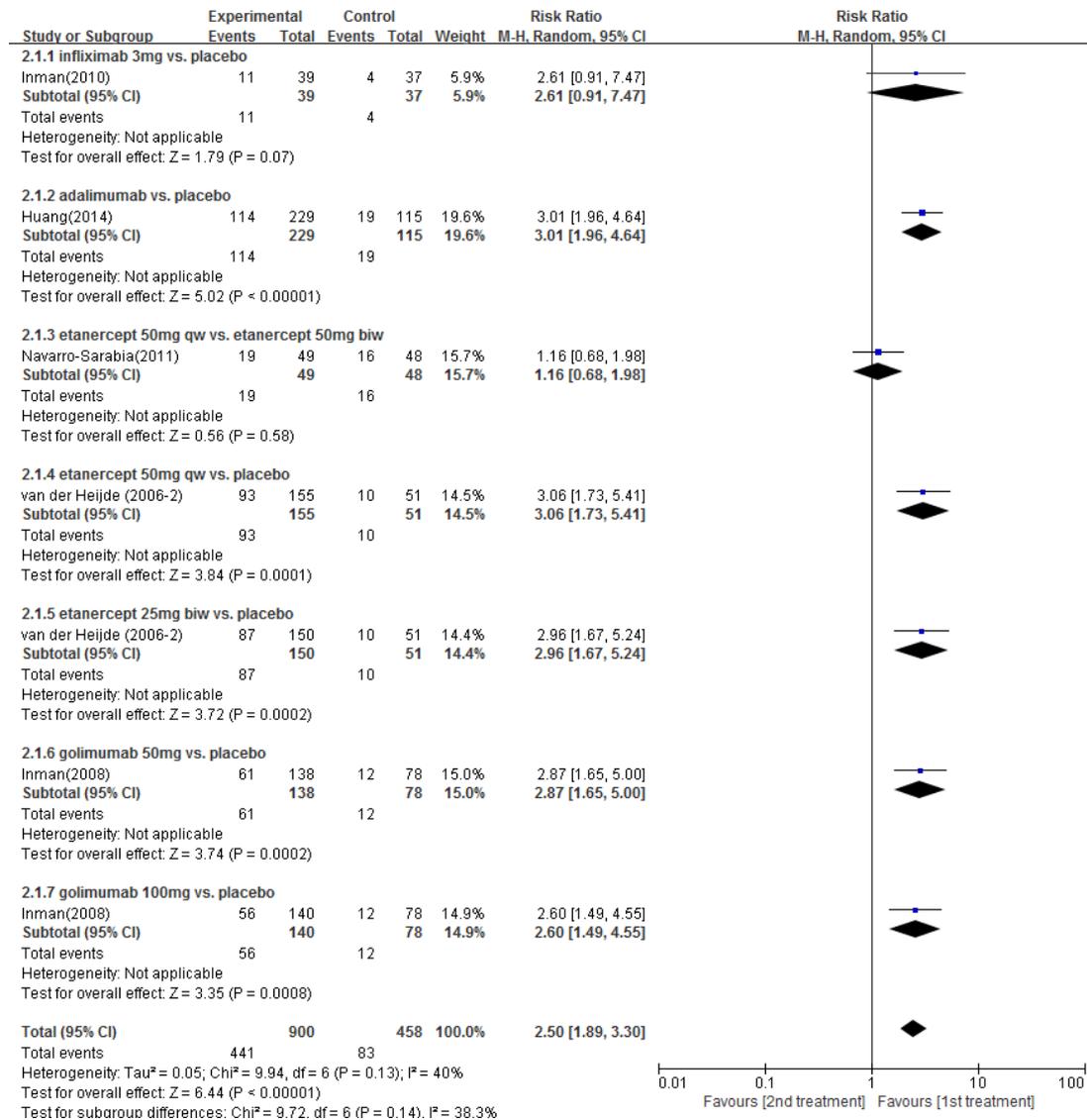


Tabelle 2: Oxford Klassifikation (Stand 2009) (Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, 2019 [2])

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 8: Summary of the main recommendations for the treatment of patients with active ankylosing spondylitis (Ward MM et al., 2019 [14].)

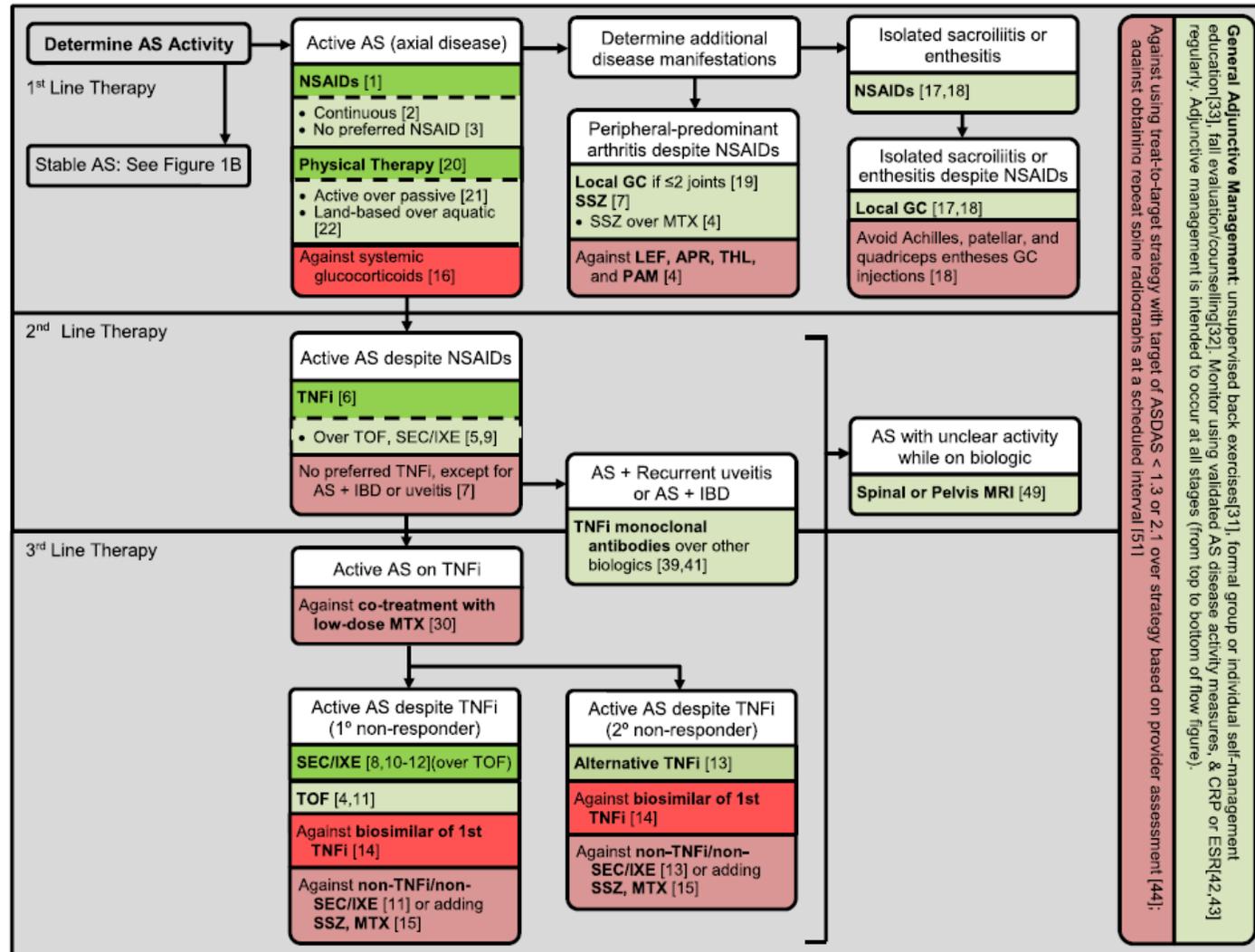
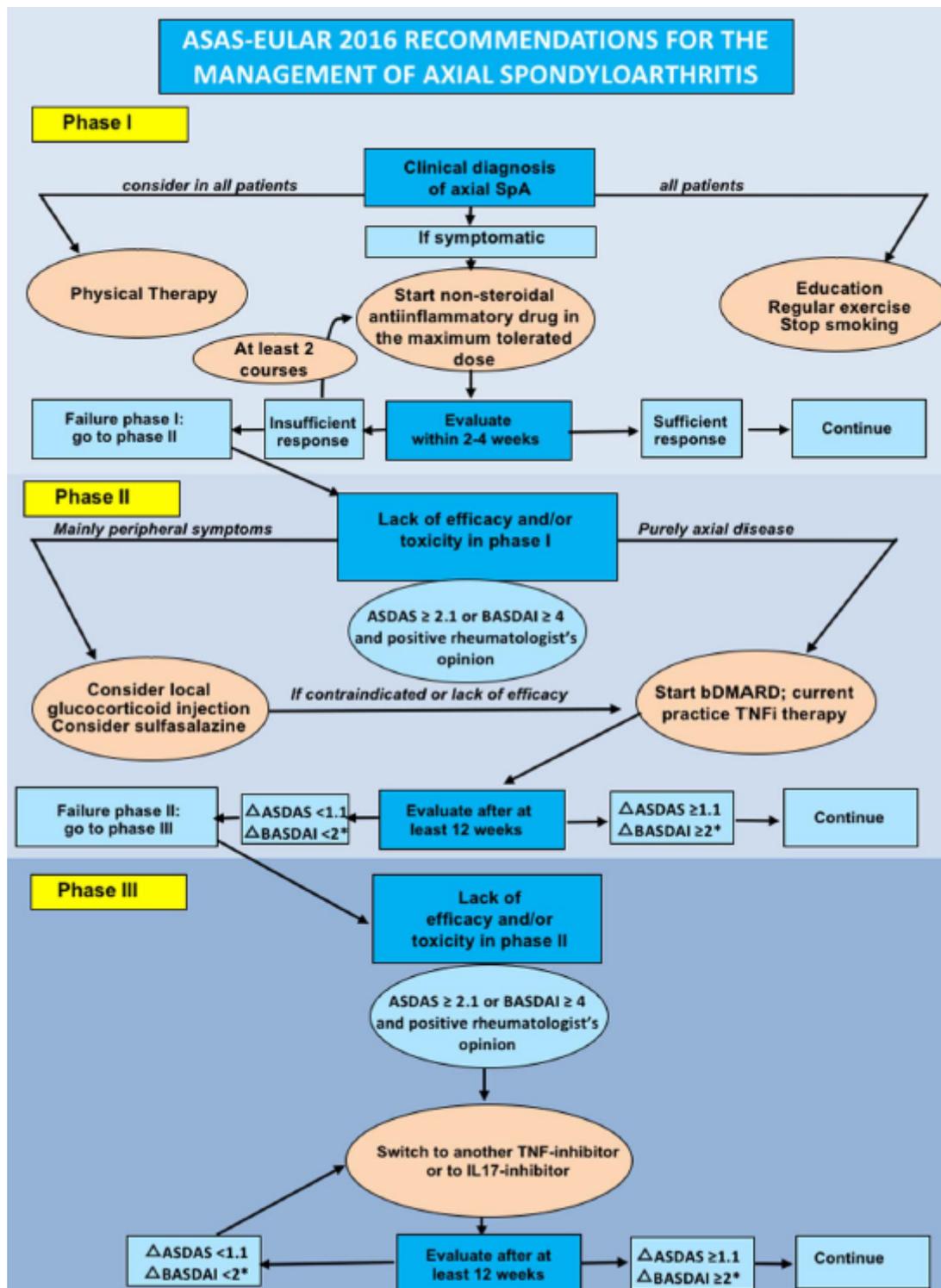


Abbildung 9: Algorithm based on the ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis (Van der Heijde D et al., 2017 [13].)



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

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 11.05.2020

Was ist der Behandlungsstandard in der Behandlung von Erwachsenen mit beiden Formen der "aktiven axialen Spondyloarthritis, die auf konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben"?

A. Definition der konventionellen Standard-Therapie bei axSpA und nr-ax-SpA:

Nach Diagnose durch einen Rheumatologen und Vorliegen eines erhöhten CRP und/oder positiven MRT und/oder einer röntgenologisch fassbaren ISG-Arthritis und einem BASDAI > 4 und einem ASDAS > 2,1 erhalten axSpA und nr-axSpA Patienten eine NSAID-Therapie über insgesamt vier Wochen mit zwei Präparaten (1-3). Die NSAID-Therapie ist im Allgemeinen gut wirksam (Number Needed to Treat (NNT) 2–3) und kann über längere Zeit am besten als Bedarfsmedikation fortgesetzt werden. Sie muss begleitet werden von aktiver physikalischer Therapie und Patientenschulung. Ein Effekt auf die radiologische Progression ist für NSAID nicht eindeutig belegt. NSAID verursachen auf die Dauer nicht unerhebliche kardiovaskuläre, gastrointestinale und renale Nebenwirkungen, auf die geachtet werden muss.

B. Behandlung der aktiven axSpA, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend anspricht:

Hier besteht eine klare Biologikum-Indikation, wobei für **TNF-Inhibitoren (TNFi)** und IL-17-Inhibitoren (IL17i) Wirksamkeit und Sicherheit gut belegt sind (NNT 2–3). In Deutschland zugelassen sind z. Z. **fünf TNFis**: Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab und Etanercept und, soweit bereits auf dem Markt, die jeweiligen Biosimilars. Zwischen den verschiedenen TNFi gibt es keine Wirkunterschiede. Dennoch kann bei Versagen eines TNFi ein zweiter ggfs auch dritter Versuch mit einem anderen TNFi unternommen werden, wobei die Ansprechraten geringer als bei der erstmaligen Anwendung sind (ca. 60 % vs. 30–40 %) (2). Eine Empfehlung zu einem Biosimilar gleicher Struktur wird nicht als zweiter TNFi empfohlen.

Von den **IL17i** Secukinumab, Ixekizumab, Brodalumab ist für die axSpA bisher nur Secukinumab in Deutschland zugelassen (4); Ixekizumab hat eine Zulassung bei Psoriasis und Psoriasis-Arthritis (PsA) und positive Studienergebnisse für die axSpA. Zahlreiche andere Biologika, die bei der rheumatoiden Arthritis (RA), PsA und bei entzündlichen Darmerkrankungen (IBD) wirken, haben bei der axSpA bisher nicht überzeugt, wie z. B. IL-1-Inhibitoren, Rituximab, Abatacept, Tocilizumab, und IL-12/IL-23-Inhibitoren. Secukinumab zeigt bei Biologika-naiven axSpA-Patienten ähnliche Ansprechraten (61–68 %) wie TNFi (60–80 %), aber ein tendenziell günstigeres Nebenwirkungsprofil. Bei Biologika-erfahrenen Patienten liegen die Ansprechraten für IL17i bei 50 % im Vergleich zu 30 % im Placebo-Arm (5). Die radiologische Progression scheint unter Secukinumab weniger ausgeprägt zu sein (6). Aktuell laufen hierzu Head-to-head-Studien zwischen TNFi und IL17i.

- a. Dosisreduktion von biologischen DMARD (bDMARD):** In Situationen, in denen ein Biologikum zusammen mit einem NSAID gegeben wird, sollte präferentiell das NSAID reduziert und das Biologikum als stabile Monotherapie weitergegeben werden. 20–30 % der axSpA-Patienten erzielen unter einer Biologikum-Therapie eine klinische Remission. Längere Auslassversuche sind gerechtfertigt, da therapiefreie Remissionen z. T. bis zu sechs Monate andauern können (7;8). Diese Einschätzung europäischer Rheumatologen zur Biologika-Dosisreduktion bei Remission einer axSpA (9) wird in der jüngsten ACR-Empfehlung mehrheitlich nicht geteilt (10).
- b. Das Nebenwirkungsprofil** der TNFi ist eher ungünstiger als das der IL17i und umfasst neben

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 11.05.2020

dem Risiko einer TBC und Hepatitis-B Reaktivierung, auch die Verschlechterung einer Herzinsuffizienz und interstitiellen Lungenerkrankung. Unter IL17i werden vermehrt Atemwegsinfekte, Pilzinfekte und eine Reaktivierung von IBD beobachtet.

- c. Der **JAK1-Inhibitor Tofacitinib** ist bei axSpA ebenfalls wirksam (11): 2 x 5 mg/Tag zeigte eine signifikant höhere ASAS20-Response als Placebo (80,8 % vs. 41,2 %; $p < 0,001$). In Deutschland ist Tofacitinib für die axSpA noch nicht zugelassen.

C. Behandlung der nr-axSpA, die auf konventionelle Therapie nicht anspricht:

Die Therapieempfehlungen für die nr-axSpA entsprechen weitgehend denen für die axSpA (10). Auch hier gilt, wenn nach Versagen der konventionellen NSAID-Therapie ein erhöhtes CRP, ein pathologisches MRT und ein BASDAI > 4 vorliegen, sollen ein TNFi oder Biosimilar begonnen werden. Die Therapie schneidet gegenüber Placebo deutlich besser ab: Golimumab: 47 % „major improvement“ vs. 7% in der Placebo-Gruppe; NNT 3,9–6,1 (12;13).

Nach TNFi-Versagen raten die ACR-Empfehlungen von 2019 zum Einsatz von IL17i (Secukinumab oder Ixekizumab) vor Tofacitinib (10). Zu einer Kombination mit Methotrexat (MTX) wird nicht geraten. Sulfasalazin wird bei persistierendem peripheren Gelenkbefall und Kontraindikation von TNFi empfohlen (10).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „Erwachsenen mit aktiver axialer Spondyloarthritis, die auf konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Folgende Kriterien sind bei der Therapieauswahl oder Umstellung einer aktiven axSpA oder einer nr-axSpA grundsätzlich zu berücksichtigen:

- A. klinische Manifestation: Schweregrad der Entzündung, Ausmaß des radiologischen Befalls, der Funktionseinschränkung (BASDAI) und Alter
- B. extraspinale Manifestationen wie Iritis, periphere Arthritis, Psoriasis, IBD
- C. problematische Ko-Morbiditäten, die in Abhängigkeit der gewählten Arzneimittel zu beachten sind:
 - bei NSAID-Therapie Cave:** Niereninsuffizienz, Leberfunktion (CYP-Status), allergisch-toxische Haut- und Knochenmarksreaktionen, Gastritis, Reizdarm
 - bei TNFi-Therapie Cave:** Reaktivierung von TBC, Hepatitis B, Herzinsuffizienz (NYHA $> II$), interstitielle Lungenerkrankungen, demyelinisierende Erkrankungen (MS)
 - Bei IL17i Cave:** Infektionen (Neigung zu Mykosen können verstärkt werden), IBD, allergische Hautreaktionen, Neuralgien

In den ACR-Empfehlungen zur differenzierten Behandlung von axSpA und nr-axSpA (AS) von 2019 (10) werden insgesamt 86 konsentrierte Empfehlungen („conditional or strong“) ausgesprochen. Die meisten sind von sehr niedriger Evidenz. Nachfolgend sind einige der Aussagen von niedriger, moderater und hoher Evidenz aufgelistet, die auch den Erfahrungen europäischer Rheumatologen entsprechen und die sowohl für die axSpA als auch die nr-axSpA gelten:

1. Starke Empfehlung für NSAID-Therapie, eher dauernd als intermittierend, ohne Präferenz für ein bestimmtes Präparat.
2. Starke Empfehlung für physikalische Therapie, eher trocken als im Wasser, eher aktiv gegen Widerstand als passiv in Form von Massage, Ultraschall oder Wärme.
3. Starke Empfehlung für ein TNFi wenn AS trotz NSAID und physikalischer Therapie aktiv bleibt. Keine Präferenz für einen bestimmten TNFi.
4. Empfehlung mit niedrig bis moderater Evidenz für konventionelle DMARD (cDMARD) Sulfasalazin

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 11.05.2020

- oder MTX bei aktiver AS trotz NSAID, wenn peripherer Gelenkbefall vorliegt und TNFi kontraindiziert oder nicht verfügbar ist.
5. Starke Empfehlung mit moderater Evidenz für Secukinumab (vor Ixekizumab oder Tofacitinib) bei aktiver AS, die nicht auf TNFi anspricht oder bei der eine TNFi-Kontraindikation vorliegt.
 6. Empfehlung für TNFi bei AS plus Uveitis und/oder IBD; zu beachten: Etanercept hat keine Zulassung für Uveitis und IBD.
 7. Empfehlung für IL17i bei AS plus Psoriasis.
 8. Starke Empfehlung gegen systemische Kortikosteroide bei aktiver AS.
 9. Moderate Empfehlung für lokale Steroidinjektion bei isolierter aktiver Sakroileitis.
 10. Von peri-tendinären Kortison-Injektionen, z. B. Achillessehne, wird abgeraten wegen Rupturgefahr.
 11. Mit sehr niedriger Evidenz wird von einer Kombination aus TNFi plus MTX abgeraten.
 12. Mit niedriger Evidenz wird von einer Treat-to-target-Strategie (z. B. ASDAS < 1,3) abgeraten, stattdessen sollte eher die ärztliche Einschätzung bei einer Therapieänderung entscheiden.
 13. Regelmäßige CRP und Routinelaborkontrollen (3–6 Monate) und MRI-Kontrollen bei Aktivitätsschub werden empfohlen, keine fixen WS-Röntgen-Kontrollen.
 14. Gelegentliche Osteoporose-DXA-Scans von Hüfte und LWS werden empfohlen.

Was genau fällt in die Behandlung der „aktiven axialen Spondyloarthritis“ unter eine konventionelle Therapie?

Siehe oben: NSAID und physikalische Therapie.

Literatur

1. Escalas C, Trijau S, Dougados M: Evaluation of the treatment effect of NSAIDs/TNF blockers according to different domains in ankylosing spondylitis: results of a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 1317-1325.
2. Kiltz U, Braun J: [Current treatment of axial spondylarthritis : Clinical efficacy]. *Z Rheumatol* 2020; 79: 13-22.
3. van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R et al.: 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 978-991.
4. Marzo-Ortega H, Sieper J, Kivitz A 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 (Hoboken)* 2017; 69: 1020-1029.
5. Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H 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: 571-592.
6. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A 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: 859-868.
7. Fong W, Holroyd C, Davidson B et al.: The effectiveness of a real life dose reduction strategy for tumour necrosis factor inhibitors in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 1837-1842.
8. Landewe R, Sieper J, Mease P et al.: Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab therapy in maintaining remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (ABILITY-3): a

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de); Stand: 11.05.2020

multicentre, randomised, double-blind study. Lancet 2018; 392: 134-144.

9. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J et al.: Maintenance of biologic-free remission with naproxen or no treatment in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from a 6-month, randomised, open-label follow-up study, INFAST Part 2. Ann Rheum Dis 2014; 73: 108-113.

10. 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 Rheumatol 2019; 71: 1599-1613.

11. 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.

12. Deodhar A, Gensler LS, Kay J et al.: A Fifty-Two-Week, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Certolizumab Pegol in Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol 2019; 71: 1101-1111.

13. Olivieri I, Fanizza C, Gilio M, Ravasio R: Efficacy, safety and cost per responder of biologics in the treatment of non-radiographic axial spondyloarthritis. Clin Exp Rheumatol 2016; 34: 935-940.

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

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)

Was ist der Behandlungsstandard in der Behandlung von Erwachsenen mit beiden Formen der „aktiven axialen Spondyloarthritis, die auf konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben“?

Definition von „beiden Formen“ der axialen Spondyloarthritis (axSpA): Patienten mit axSpA können neben entzündlichen Veränderungen auch Strukturveränderungen in den Sakroiliakalgelenken (SIG) sowie der Wirbelsäule aufweisen (1). Je nach Ausmaß der strukturellen Veränderungen in den SIG wird die axSpA in eine „nicht-röntgenologische“ Form (nr-axSpA) und in eine „röntgenologische“ Form (r-axSpA) eingeteilt bzw. klassifiziert (2). Synonym mit dem neueren Ausdruck der r-axSpA wird die Erkrankung auch als ankylosierende Spondylitis (AS) oder als Morbus Bechterew bezeichnet. Einteilung als röntgenologische Form (r-axSpA) basiert auf dem sicheren Nachweis struktureller Veränderungen in den SIG und wird anhand der modifizierten New-York-Kriterien graduiert und klassifiziert (3).

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 Patientenselbstausskunft 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 (4).

Antwort auf Frage 1: Die Therapie bei Patienten mit axSpA richtet sich nach der Höhe der Krankheitsaktivität und nach dem Ausmaß der Funktionseinschränkungen. 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) (1). 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 (5).

Der Behandlungsstandard in der Behandlung von Erwachsenen mit beiden Formen der „aktiven axialen Spondyloarthritis, die auf konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben“ ist also die Einleitung einer Biologika Therapie. Dabei sind Unterschiede in der Zulassung für TNF- und IL-17-Inhibitoren für der axSpA verwandte Erkrankungen wie Psoriasis und M. Crohn zu beachten (dies wird sich durch die Erweiterung der bisherigen Indikation von Ixekizumab (EMA positive opinion für nr-axSpA erfolgt) sowie die erwartete Zulassung von Secukinumab für die nr-axSpA in 2020 ändern).

TNF Inhibitoren sind bis auf Infliximab (nur AS) 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.

IL-17-Inhibitoren sind aktuell nur für Patienten mit r-axSpA zugelassen. Die Zulassungsstudien für nr-

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)

axSpA sind aber bereits erfolgreich abgeschlossen und es liegt für Ixekizumab eine EMA positive opinioin für nr-axSpA vor)..

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 Patienten mit axSpA und symptomatischer peripherer Arthritis kann die Therapieentscheidung zur Therapieeskalation auch aufgrund peripherer Manifestation wie Arthritis und Enthesitis, aber auch verstärkten extramuskuloskeletalen Manifestationen beruhen. Für diesen Sachverhalt liegen kaum Daten aus kontrollierten Studien vor. Die Leitlinie empfiehlt die Einleitung einer TNF-Blocker-Therapie, wenn der Patient auf mindestens eine lokale Steroidinjektion ungenügend angesprochen hat, und ein angemessener Behandlungsversuch mit einem Basistherapeutikum, bevorzugt Sulfasalazin, keine Wirkung gezeigt hat (E 8-16, LL2019, Empfehlungsgrad B).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von "Erwachsenen mit aktiver axialer Spondyloarthritis, die auf konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben", die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Bei Patienten mit axialer SpA, die auf NSAR nicht ausreichend gut angesprochen haben, und bei denen eine Biologika Therapie indiziert ist, muss sich der behandelnde Arzt bei

- Patienten mit nr-axSpA zwischen verschiedenen TNF Inhibitoren entscheiden.
- Patienten mit r-axSpA zwischen TNF oder IL-17 Inhibitoren entscheiden.

Entscheidung zwischen TNF und IL-17 Inhibitoren: 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 (6)). Aufgrund der unterschiedlichen Wirksamkeit von TNFi und den IL-17 Inhibitoren in Bezug auf extraskeletale Manifestationen kann in der klinischen Entscheidungsfindung die Wirksamkeit auf eine begleitende Psoriasis oder Uveitis bzw. CED berücksichtigt werden. Secukinumab als IL-17 Inhibitor hat eine exzellente Wirksamkeit in Bezug auf eine Psoriasis vulgaris, aber keine Wirksamkeit in Bezug auf eine akute anteriore Uveitis oder eine CED (Zulassung besteht für die r-axSpA, Psoriasisarthritis und einer Psoriasis vulgaris) (7-9). Verschiedene TNF Inhibitoren sind für die axiale SpA, Psoriasisarthritis und einer Psoriasis vulgaris sowie CED und Uveitis zugelassen (weitere Ausführungen siehe **Entscheidung zwischen den verschiedenen TNF Inhibitoren**).

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 (10-14). Beide Reviews zeigen, dass der Wechsel für einen Teil der Patienten erfolgreich ist, aber mit einem schlechteren Therapieansprechen

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)

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 (11). 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 primärem Versagen versus 3.76 Jahre (95 %CI 3.12 – 4.28) nach sekundärem Versagen (12). In einer prospektiven longitudinalen Kohorte aus Schweden mit 514 AS Patienten wechselten 77 Patienten auf einen zweiten TNFi, entweder wegen Wirkverlust oder wegen Nebenwirkungen (10). 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.

Entscheidung zwischen den verschiedenen TNF Inhibitoren: Die Leitlinie stellt fest, dass bei axSpA Patienten mit extra-muskuloskelettalen Manifestationen, insbesondere bei Vorliegen einer Uveitis, chronisch-entzündlichen Darmerkrankung oder Psoriasis die unterschiedliche Effektivität der verschiedenen Biologika auf diese Manifestationen beachtet werden sollte (E 8-17, LL2019, Empfehlungsgrad B)). Die Unterschiede basieren auf der molekularen Struktur der TNF Inhibitoren (Fusionsprotein und monoklonale Antikörper), die insbesondere bei Patienten mit Uveitis oder CED zum Tragen kommen. In einer Meta-Analyse von Studien mit AS-Patienten zeigte sich, dass es während einer Therapie mit Infliximab kaum zu Aktivität einer CED kam, während dies unter Etanercept häufiger beobachtet wurde (15). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei Patienten mit Uveitis. Adalimumab oder Infliximab sind im Vergleich zum Fusionsprotein Etanercept effektiver in der Verhinderung neuer Schübe oder einer Erstmanifestation einer AAU bei Patienten mit axSpA (16-18).

Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen.

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

Was genau fällt in der Behandlung der „aktiven axialen Spondyloarthritis“ unter eine konventionelle Therapie?

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 parallelaufenden 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

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)

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 Wirbelsäulenbeweglichkeit 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).

Referenzen:

1. 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.
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):777-83.
3. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):361-8.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Deodhar A, Yu D. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(3):343-50.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.