

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ixekizumab (Taltz®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 3 A

Aktive axiale

Spondyloarthritis

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 23.07.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	22
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	26
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	32
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	34
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	35
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	41
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	41
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	47
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	49
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	51
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	57
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	58
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	59
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	61
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	62
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	62
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	66
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	67
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	68
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	69
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	70
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	70
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	71
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	72

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Teilpopulationen und zugehörige ZVT.....	9
Tabelle 3-2: Röntgengrade der Sakroiliitis	16
Tabelle 3-3: Berechnung der Prävalenz der axialen Spondyloarthritis.....	24
Tabelle 3-4: Prävalenzrate der axialen Spondyloarthritis in Deutschland stratifiziert nach Altersklassen und Geschlecht.....	25
Tabelle 3-5: Fünf-Jahresprognose für die 1-Jahresprävalenz der axialen Spondyloarthritis in der deutschen Gesamtbevölkerung	26
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	27
Tabelle 3-7: Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	29
Tabelle 3-8: Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und den Teilpopulationen a1 und a2	31
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	33
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	55
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	56
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	58
Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung [3]	68
Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	71

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Spektrum der Spondyloarthritiden.....	13
Abbildung 3-2: Klassifikationskriterien für die axSpA gemäß ASAS	17
Abbildung 3-3: Unterteilung der axialen SpA anhand des Vorhandenseins bzw. Fehlens einer definitiven röntgenologischen Sakroiliitis im Kontext des zeitlichen Verlaufs.....	18
Abbildung 3-4: Übersicht zu den Behandlungsoptionen in Abhängigkeit der axialen vs. peripheren Manifestation der SpA.	21
Abbildung 3-5: Selektionskriterien für die Untersuchungspopulation 2018 zur Bestimmung der definierten Outcomes der axialen Spondylarthritis.	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel Nutzenbewertungsverordnung
AS	ankylosierende Spondylitis
ASAS	Assessment of Spondyloarthritis International Society
ATC-Code	Anatomical Therapeutic Chemical (Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
axSpA	axiale Spondyloarthritis
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BKK	Betriebskrankenkasse
bzw.	beziehungsweise
CRP	C-reaktives Protein
csDMARDs	konventionelle synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (conventional synthetic Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs)
d.h.	das heißt
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EULAR	European League Against Rheumatism
EURD	European Union Reference Dates
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBc	Hepatitis B Core-Antigen
HBs	Hepatitis B Surface-Antigen
HBV	Hepatitis B Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA-B27	Humanes Leukozytenantigen-B27
i.v.	intravenös
IBD	Inflammatory Bowel Disease (entzündliche Darmerkrankung)

ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, tenth revision, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Modifikation)
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IL-17	Interleukin-17 (Buchstaben für die verschiedenen Subtypen des IL-17)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
kg	Kilogramm
Lsg.	Lösung
M2Q	Mindestens zwei Quartale
MAH	Marketing Authorisation Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
mg	Milligramm
mmol	Millimol
mNY	modified New York [criteria] (modifizierte New York [Kriterien])
MRT	Magnetresonanztomographie
N2, N3	mittlere bzw. große Packungsgröße
nr-axSpA	nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PSUR	Periodic Safety Update Report (regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risk-Management-Plan
s.c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Information (Fachinformation)
SpA	Spondyloarthritis

T _H 17	T-Helferzellen des Typs T _H 17
TNFi	Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitor
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
vs.	versus
z.B.	zum Beispiel
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Erweiternd zur Erstzulassung von Taltz® (Ixekizumab) für die Plaque-Psoriasis im April 2016 und zur Zulassungserweiterung für die Psoriasis-Arthritis im Januar 2018 erteilte die Europäische Kommission am 02.06.2020 die Zulassung für folgende neue Indikation:

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 [1].

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 [1].

Im Folgenden wird anstelle des Handelsnamens Taltz[®] der internationale Freiname Ixekizumab verwendet.

Für die frühe Nutzenbewertung wurden entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) folgende drei Teilpopulationen definiert (Tabelle 3-1):

Tabelle 3-1: Teilpopulationen und zugehörige ZVT

Teilpopulation gemäß G-BA	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA
<u>Teilpopulation a</u> Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die a1: unzureichend auf eine Behandlung mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber NSAR aufweisen. a2: unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika angesprochen haben.	ein TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) Wechsel auf einen anderen TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder ein IL-17-Inhibitor (Secukinumab)
<u>Teilpopulation b</u> Erwachsene mit aktiver axialer Spondyloarthritis ohne röntgenologischen Nachweis einer AS ^a (nr-axSpA), die b: unzureichend auf eine Behandlung mit NSAR angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber NSAR aufweisen.	ein TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol)
Abkürzungen: AS: ankylosierende Spondylitis; CRP: C-reaktives Protein; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IL-17: Interleukin-17; MRT: Magnetresonanztomographie; nr-axSpA: nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis; NSAR: nicht-steroidale Antirheumatika; TNFi: Tumornekrosefaktor- α -Inhibitor. ^a : objektive Anzeichen der Entzündung, festgestellt durch ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder mittels Magnetresonanztomographie (MRT). Quelle: [2].	

Für keine der vom G-BA definierten Teilpopulationen lag Evidenz gemäß der vom G-BA/IQWiG in Nutzenbewertungsverfahren verwendeten Methodik für den Nachweis eines Zusatznutzens von Ixekizumab gegenüber der jeweiligen ZVT vor. Damit entfällt die Begründung der Wahl der ZVT im vorliegenden Dossier.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Nach § 8 Arzneimittel Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) fand zwischen dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) und dem G-BA am 09. August 2017 ein Beratungsgespräch statt (Beratungsanforderung 2017-B-095). Gemäß § 35a Abs. 7 Sozialgesetzbuch (SGB) V in Verbindung mit § 8 AM-NutzenV beantragte der pU zudem eine Beteiligung des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) am Beratungsprozess. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 12. September 2017 festgehalten [2]. Die schriftliche Stellungnahme des PEI wurde dem pU zusammen mit der Niederschrift zugesendet. Ein zentraler Aspekt des Beratungsgesprächs war die Festlegung der ZVT und die Aufteilung der Zielpopulation gemäß Zulassung in die Teilpopulationen.

Der Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gefolgt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die verwendeten Informationen wurden der aktuellen Fachinformation zu Ixekizumab (Stand Juni 2016) und der Niederschrift zum Beratungsgespräch des G-BA entnommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland B. V. 2020. Fachinformation Taltz®(Stand: 06.2020)
2. G-BA 2017. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V (Beratungsanforderung 2017-B-095). Ixekizumab zur Behandlung der ankylosierenden Spondylitis. .

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Einleitung

Die axSpA ist eine chronisch entzündliche, immunvermittelte, rheumatische Erkrankung. Wesentliches pathophysiologisches Merkmal der axSpA ist die chronische Entzündung des Achsenskeletts (Sacroiliakal-Gelenke und Wirbelsäule), welche mit Rücken- und/oder Gesäßschmerzen sowie morgendlicher Gelenksteifigkeit einhergeht. Zusätzlich zur axialen Manifestation kann sich die Erkrankung interindividuell auch peripher manifestieren, durch einen Befall der Gelenke (artikulär) wie auch durch einen Befall außerhalb der Gelenke (extraartikulär). Zu den peripheren artikulären Manifestationen sind die asymmetrische periphere Oligoarthritis (vor allem der unteren Gliedmaßen), die Entzündung der Sehnenansätze (Enthesitis) und der Finger bzw. Zehen (Daktylitis) zu zählen, zu den extraartikulären Manifestationen eine akute Entzündung der Augenhaut (anteriore Uveitis), die Psoriasis und die chronische, jedoch zumeist asymptomatische Entzündung des Gastrointestinaltraktes (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) [1-3].

Eine Abschätzung zur Prävalenz der axSpA, die sich in ankylosierende Spondylitis (AS) und nr-axSpA unterteilen lässt, gestaltet sich schwierig. Aussagen zur Prävalenz der axSpA können nur für die AS getroffen werden, deren Prävalenz in Deutschland auf 0,3-0,5% geschätzt wird [4; 5]. Belastbare Untersuchungen zur Prävalenz anderer Gruppen der axSpA, abgesehen von der AS, existieren derzeit nicht [4]. Auch auf Basis von Routinedaten der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) (Abschnitt 3.2.3) lässt sich die Prävalenz der beiden Gruppen der axSpA in Deutschland nur schwer schätzen, da der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (10. Revision, German Modification (ICD-10-GM) Code M45.-. sowohl die AS als auch die nr-axSpA einschließt. Unter Berücksichtigung der Quelle von Braun et al. (2019) wird von einem Anteil an Patienten mit AS von 44% und an Patienten mit nr-axSpA von 56% ausgegangen [6].

Die axSpA ist mit einer hohen Krankheitslast, einschließlich einem signifikanten Grad an körperlicher Behinderung und einer deutlich beeinträchtigten Lebensqualität, sowie mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert. Im Vergleich zur Normalbevölkerung sind Patienten mit

axSpA auch vermehrt von Arbeitsunfähigkeit und Arbeitslosigkeit betroffen [7]. Eine frühzeitige Diagnose der Erkrankung und Einleitung sowie Erhalt einer adäquaten Therapie sind essentiell für eine günstige Prognose.

Einordnung der axialen Spondyloarthritis in das Spektrum der Spondyloarthritiden

Die axSpA ist dem Krankheitsspektrum der Spondyloarthritiden (SpA) zuzuordnen, welches eine Vielzahl weiterer chronisch rheumatischer Erkrankungen umfasst. Trotz ihrer Heterogenität zeigen die verschiedenen rheumatischen Erkrankungen auch klinische und genetische Gemeinsamkeiten. So ist die Beteiligung des Achsenskeletts und der Sehnenansätze sowie die Assoziation mit der Genvariante Humanes Leukozytenantigen-B27 (HLA-B27) charakteristisch für Erkrankungen dieses Spektrums [1].

Innerhalb der SpA wird auf Basis klinischer und bildgebender Befunde nach der prädominanten Krankheitsmanifestation zwischen axialer und peripherer SpA unterschieden (siehe Abbildung 3-1). Ungefähr sieben von zehn Patienten sind von einer axSpA (mit oder ohne periphere Beteiligung) betroffen und drei von zehn Patienten von einer rein peripheren SpA [2]. Bei Patienten, die unter axSpA leiden, stehen vor allem Schmerzen und Bewegungseinschränkung hinsichtlich des Achsenskelettes im Vordergrund.

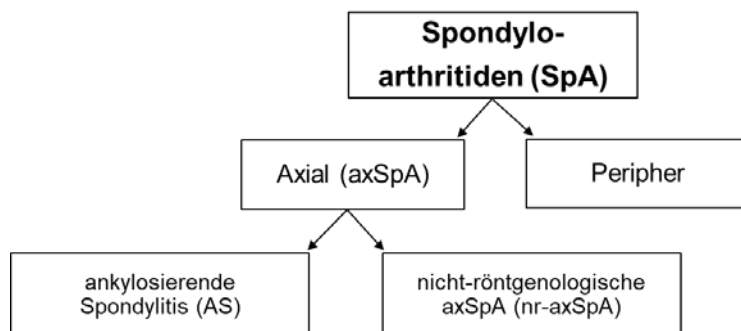


Abbildung 3-1: Spektrum der Spondyloarthritiden

Abkürzungen: AS: ankylosierende Spondylitis; axSpA: axiale Spondyloarthritis; nr-axSpA: nicht-röntgenologische axSpA; r-axSpA: röntgenologische axSpA; SpA: Spondyloarthritiden.

Die axSpA selbst ist eine eigenständige Krankheitsentität und lässt sich in zwei Stadien aufgliedern: die nr-axSpA und die AS; letztere wird auch als r-axSpA oder Morbus Bechterew bezeichnet.

Bei der nr-axSpA sind entzündliche und erste strukturelle Veränderungen der Sakroiliakal-Gelenke (akute Sakroiliitis) bereits mittels MRT, nicht aber im Röntgenbild, nachweisbar. Patienten mit nr-axSpA befinden sich in einem früheren Krankheitsstadium als Patienten mit AS. Eine nr-axSpA entwickelt sich häufig, aber nicht zwangsläufig, zu einer AS [8].

Die AS ist durch strukturelle Knochenschäden als Folge der chronischen Entzündung in Form von Erosionen, Sklerosierungen, knöcherner Durchbauung der Sakroiliakal-Gelenke (chronische Sakroiliitis) sowie Knochenneubildung (Syndesmophyten) gekennzeichnet, welche im Röntgenbild sichtbar sind.

Die Untergliederung der axSpA in die AS und nr-axSpA geht ursprünglich auf die Einführung der Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS)-Klassifikationskriterien zurück (siehe Absatz zur Diagnose und Klassifikation). Die Klassifikation wird in einem der folgenden Absätze ausführlich beschrieben.

Klinische Manifestation der axialen Spondyloarthritis und Krankheitsverlauf

Klinische Manifestation

Unabhängig vom Stadium der Erkrankung ist das Leitsymptom der axSpA, der entzündliche, oft tiefsitzende, chronische Rückenschmerz, häufig verbunden mit einer morgendlichen Gelenksteifigkeit. Daneben können auch wechselseitige Gesäßschmerzen auftreten. Durch Bewegung lassen sich die Schmerzen mindern, nicht aber durch Ruhe. Die Schmerzen werden verursacht durch eine Entzündung der Sakroiliakal-Gelenke bzw. Entzündungen in anderen Bereichen des Achsenskeletts [1]. Des Weiteren leiden die meisten Patienten unter einer Einschränkung der Wirbelsäulenbeweglichkeit. Zurückzuführen ist die eingeschränkte Mobilität auf Entzündungen entlang der Wirbelsäule, auf strukturelle Schäden bzw. auf eine Kombination aus beidem. Die strukturellen Schäden lassen sich im Wesentlichen als Verknöcherungen der Gelenkspalten (Ankylose) der Sakroiliakal-Gelenke und als Neubildung von Knochenbrücken am Außenrand der Zwischenwirbelscheiben (Syndesmophyten) beschreiben. Aufgrund der Verknöcherung und Unbeweglichkeit wird die Wirbelsäule gegenüber Stößen empfindlich. Damit ist auch die Wahrscheinlichkeit für Wirbelfrakturen bei Patienten mit axSpA erhöht. Außerdem können sich mit zunehmenden strukturellen Schäden im Bereich der Wirbelsäule die Körperhaltung und Statik der Patienten pathologisch verändern [9].

Zu den peripheren Manifestationen der Erkrankung, welche die Gelenke betreffen, gehören die periphere, asymmetrische Oligoarthritis (bei 30–50% der Patienten) [4], die Enthesitis (bei ca. 75% der Patienten) [4] und die Daktylitis (bei ca. 5–10% der Patienten) [10].

Bei knapp der Hälfte der Patienten sind abgesehen vom Skelettsystem auch verschiedene andere Organsysteme von der Erkrankung betroffen: so ist häufig eine anteriore Uveitis zu beobachten. Je nach Krankheitsdauer leiden 10–40% der Patienten unter der gewöhnlich akut auftretenden Uveitis, die sich durch lokale Schmerzen, Rötung und Schleiersehen äußern kann [11; 12]. Etwas seltener ist die Haut in Form einer Psoriasis betroffen (5–15%) oder der Gastrointestinaltrakt in Form eines zumeist asymptomatischen Morbus Crohn (4–8%) [13].

Krankheitsverlauf

Bei der axSpA handelt es sich um eine chronische, progressive und schubförmig verlaufende Erkrankung. Phasen hoher Krankheitsaktivität wechseln mit Phasen der Remission. In der Mehrheit der Fälle liegt der Krankheitsbeginn zwischen dem zweiten und vierten Lebensjahrzehnt und beginnt schleichend mit einer eher unspezifischen Symptomatik. Allerdings zählen die Rückenschmerzen bereits zur charakteristischen Frühsymptomatik der axSpA [1].

Zu Beginn der Erkrankung liegt häufig eine Sakroiliitis vor. Die Wirbelsäule, insbesondere die Brustwirbelsäule, ist erst im weiteren Verlauf betroffen. Auch die für die axSpA charakteristischen strukturellen Schäden entwickeln sich vor allem im späteren Krankheitsverlauf [2]. Man

geht also von einem Krankheitskontinuum beginnend mit einer röntgenologisch nicht nachweisbaren Entzündung in den Sakroiliakal-Gelenken hin zum röntgenologisch nachweisbaren Stadium aus (Abbildung 3-3).

Ein ungünstiger Verlauf der Erkrankung ist mit dem Vorliegen bestimmter Prognosefaktoren assoziiert, zu denen männliches Geschlecht, früher Beginn und lange Krankheitsdauer, Hüftgelenksbeteiligung, röntgenologische Sakroiliakal-Gelenk-Veränderungen in den ersten zwei Jahren, erhöhtes CRP und erhebliche Sakroiliitis in der MRT bei der Erstvorstellung gehören [4].

Es zeigen sich auch geschlechtsspezifische Unterschiede im Krankheitsverlauf: so sind bei Männern die Wirbelsäule und das Becken am stärksten betroffen, bei Frauen treten die Symptome vermehrt in Knien, Handgelenken, Knöcheln und Hüften auf [14].

Diagnose und Klassifikation der axialen Spondyloarthritis

Diagnose

Eine frühzeitige Diagnose der axSpA, verbunden mit einer frühen therapeutischen Intervention, ist wichtig für eine adäquate Kontrolle der Krankheitsaktivität und gegebenenfalls eine Verlangsamung der Progression, einschließlich der Entstehung struktureller Schäden. Wie allgemein im Bereich der Rheumatologie existiert auch spezifisch für die axSpA kein Diagnose-Algorithmus. Die Diagnostik der axSpA stützt sich im Wesentlichen auf das Leitsymptom des chronischen, entzündlichen Rückenschmerzes (länger als drei Monate andauernd), auf einen positiven HLA-B27-Befund und auf den Nachweis einer Sakroiliitis bzw. struktureller Schäden mittels Bildgebung. Die Bildgebung kann entweder mittels Röntgenuntersuchung oder MRT erfolgen. Die röntgenologisch sichtbaren strukturellen Veränderungen treten allerdings oft erst längere Zeit nach Beginn der klinischen Symptome auf, was in der Vergangenheit wesentlich zur zeitlichen Verzögerung der Diagnosestellung (im Mittel 9 Jahre) beigetragen hat. Dagegen erlaubt die Mitte der 1990er Jahre eingeführte MRT-Diagnostik die Darstellung akuter entzündlicher Prozesse in axialen Gelenken und ermöglicht seitdem eine Frühdiagnostik der axSpA (siehe auch Abbildung 3-3). Ein weiteres wichtiges Element der Diagnosefindung ist der differenzialdiagnostische Ansatz unter Einbeziehung aller medizinisch relevanten Informationen über den Patienten [15; 16].

Klassifikation der axialen Spondyloarthritis

Für die Klassifikation der axSpA wurden verschiedene Kriterienkataloge entwickelt. Da heutzutage international vor allem die ASAS- [17] und die modifizierten New-York-(mNY)-Kriterien [18] herangezogen werden [4], sollen diese im Folgenden näher beschrieben werden .

Die ASAS-Klassifikationskriterien wurden ursprünglich im Jahr 2009 für die Klassifikation von Patienten mit axSpA entwickelt, und zwar unabhängig vom Vorliegen röntgenologisch sichtbarer struktureller Veränderungen der Sakroiliakal-Gelenke. Die ASAS-Klassifikationskriterien dienen nicht primär der Diagnose der Erkrankung, sondern dem Einschluss möglichst homogener und gut definierter Patientenpopulationen in klinische Studien. In Ermangelung von Diagnosekriterien können die Klassifikationskriterien jedoch zur Absicherung der Diagnose

herangezogen werden. Im Gegensatz zu den ASAS-Kriterien dienen die mNY-Kriterien allein zur Charakterisierung der AS [4].

Modifizierte New-York-Kriterien

Die mNY-Kriterien aus dem Jahr 1984 wurden spezifisch für die AS entwickelt und berücksichtigen zum einen klinische Kriterien und zum anderen den röntgenologischen Grad der Verknöcherung als Folge der Sakroiliitis [18].

Folgende klinische Kriterien werden für die Diagnose einer AS berücksichtigt:

- tiefsitzender Rückenschmerz und morgendliche Gelenksteifigkeit für mehr als drei Monate mit Besserung durch Bewegung, aber nicht durch Ruhe.
- Bewegungseinschränkungen der Lendenwirbelsäule in sagittaler und frontaler Ebene.
- Einschränkungen in der Brustkorb-Expansion im Verhältnis zu den Normwerten für das jeweilige Alter und Geschlecht.

Die Sakroiliitis wird zudem röntgenologisch nach Schwere auf einer fünfstufigen Skala bewertet (siehe Tabelle 3-1).

Tabelle 3-2: Röntgengrade der Sakroiliitis

Röntgengrade der Sakroiliitis	Veränderungen des Sakroiliakal-Gelenks
Grad 0	Normal.
Grad 1	Verdächtige Veränderungen.
Grad 2	Minimale definitive Veränderungen (umschriebene Areale mit Erosionen oder Sklerosierungen ohne Veränderung der Gelenkspaltweite).
Grad 3	Ausgeprägte Erosionen, Sklerosierungen, Gelenkspalterweiterung/-verengung, partielle Ankylosierung.
Grad 4	Komplette Ankylose.
Quelle: modifiziert nach [18].	

Für die Diagnose einer definitiven AS gemäß mNY-Kriterien muss zum einen mindestens ein klinisches Kriterium erfüllt sein, zum anderen muss entweder eine bilaterale Sakroiliitis von Grad 2 oder eine unilaterale Sakroiliitis von Grad 3 vorliegen.

Assessment of Spondyloarthritis International Society Kriterien

Die ASAS-Kriterien kombinieren verschiedene klinische Symptome mit Labor- und Bildgebungsparametern und erlauben eine frühe Diagnose der axSpA, auch vor dem Auftreten röntgenologisch sichtbarer Veränderungen [17]. Zusammengefasst werden die Klassifikationskriterien für die axSpA gemäß ASAS in Abbildung 3-2 dargestellt:

ASAS-Klassifikationskriterien für axiale Spondyloarthritis	
≥ 3 Monaten Rückenschmerzen, bei Beginn < 45 Jahren	
Bildgebung (Röntgen, MRT): Sacroiliitis plus ≥ 1 weitere SpA-Merkmale	oder
HLA-B27 plus ≥ 2 weitere SpA-Merkmale	
<p>Sacroiliitis in der Bildgebung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktive (akute) Entzündung im MRT, gut vereinbar mit einer SpA assoziierten Sacroiliitis <p>Oder</p> <ul style="list-style-type: none"> • Definitive röntgenologische Sacroiliitis (Strukturveränderungen) gemäß den modifizierten New-York-Kriterien 	<p>SpA-Merkmale</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entzündlicher Rückenschmerz • Arthritis • Enthesitis (Ferse) • Anteriore Uveitis • Daktylitis • Psoriasis • Kolitis bei IBD • Gutes Ansprechen auf NSAR • Familiengeschichte für SpA • HLA-B27 positiv • Erhöhtes C-reaktives Protein

Abbildung 3-2: Klassifikationskriterien für die axSpA gemäß ASAS

Abkürzungen: ASAS: Assessment of Spondyloarthritis International Society; HLA-B27: Humanes Leukozytenantigen-B27; IBD: Inflammatory Bowel Disease (entzündliche Darmerkrankung); MRT: Magnetresonanztomographie; NSAR: nicht-steroidale Antirheumatika; SpA: Spondyloarthritis.
Quelle: modifiziert nach [17].

Zur Einordnung als axSpA müssen gemäß ASAS-Klassifikationskriterien die Patienten tiefsitzende, chronische Rückenschmerzen von mindestens drei Monaten Dauer vor dem 45. Lebensjahr aufweisen. Zusätzlich muss in der Bildgebung (Röntgenuntersuchung [nach mNY-Kriterien] oder MRT [Nachweis einer akuten, aktiven Entzündung]) eine Sacroiliitis nachweisbar und mindestens ein weiteres SpA-Merkmal vorhanden sein. Alternativ zur Bildgebung kann ein positiver HLA-B27-Befund mit mindestens zwei weiteren SpA-Merkmalen (zusätzlich zu den Rückenschmerzen) eine axSpA anzeigen. Zu den SpA-Merkmalen gehören die Arthritis, Enthesitis, Daktylitis, anteriore Uveitis, Psoriasis, Morbus Crohn, eine positive Familienanamnese, ein gutes Ansprechen auf NSAR und ein erhöhtes C-reaktives Protein.

Zusammenfassung der Assessment of Spondyloarthritis International Society Kriterien und modifizierten New-York-Kriterien

Unter Einbeziehung der ASAS-Kriterien kann eine axSpA bereits im Frühstadium als nr-axSpA erkannt werden, bevor diese im weiteren Verlauf potentiell in eine AS übergeht. Mit dem Erfüllen der mNY-Kriterien, also einer röntgenologisch sichtbaren Veränderung, liegt eine AS vor (siehe auch Abbildung 3-3).

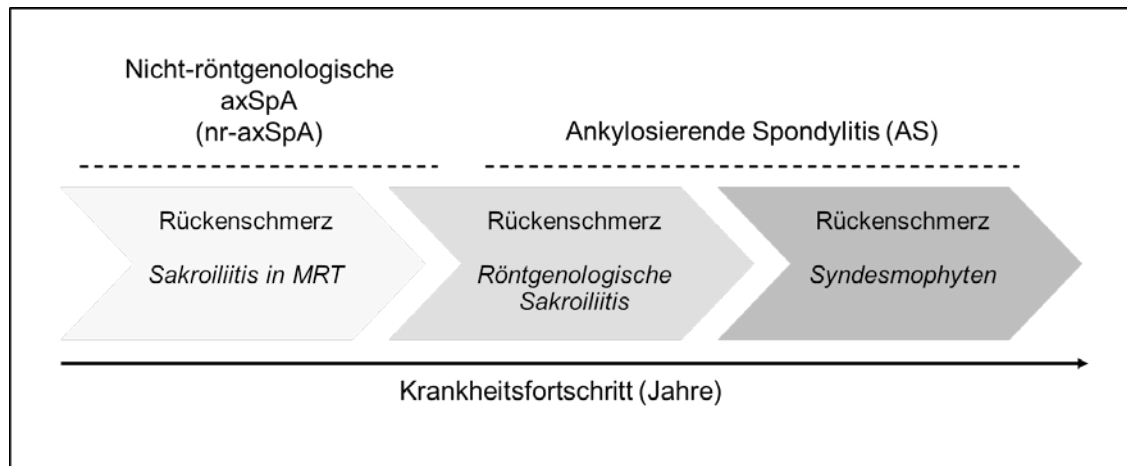


Abbildung 3-3: Unterteilung der axialen SpA anhand des Vorhandenseins bzw. Fehlens einer definitiven röntgenologischen Sakroiliitis im Kontext des zeitlichen Verlaufs

Abkürzungen: MRT: Magnetresonanztomographie.

Quelle: modifiziert nach [2].

Krankheitsschwere und -aktivität

Eine international einheitliche Graduierung der axSpA existiert nicht. Im Rahmen klinischer Studien kommen verschiedene Messinstrumente zum Einsatz, die Rückschlüsse auf den Schweregrad der Erkrankung zulassen.

Der Begriff der Krankheitsaktivität bezieht sich auf das Ausmaß der entzündlichen Aktivität. Die entzündliche Aktivität kann mittels klinischer Untersuchungen, mittels Erhebung von Laborparametern und mittels Bildgebung beurteilt werden. Darüber hinaus stehen validierte Messinstrumente zur Verfügung, die eine Beurteilung der Krankheitsaktivität aus Sicht des Patienten erlauben. So misst z.B. der Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), der aus insgesamt sechs Fragen besteht, die Ausprägung von Fatigue, Rückenschmerzen, Schmerzen in peripheren Gelenken und Morgensteifigkeit, jeweils mittels einer numerischen 0–10-Punkte-Skala [19]. Ein BASDAI Wert > 4 Punkte gilt als Indikator für das Vorliegen einer aktiven axSpA [4].

Krankheitslast

Die Krankheitslast für Patienten mit aktiver axSpA ist generell hoch. Neben den Leitsymptomen Rückenschmerzen und Gelenksteifigkeit und den damit verbundenen Mobilitätseinschränkungen leiden die Patienten unter einer oft als sehr belastend empfundenen Fatigue[20]. Die Fatigue kann entweder aus dem schmerzbedingt gestörten Nachtschlaf resultieren oder aus der Erschöpfung in Folge der chronischen Entzündung. Bei den betroffenen Patienten tritt Fatigue häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung [21]. Schätzungen zufolge zeigt über die Hälfte der Patienten Müdigkeit und/oder Abgeschlagenheit [21-23]. Das Ausmaß der Fatigue ist hierbei mit der Krankheitsaktivität und der psychischen Gesundheit assoziiert [24; 25].

Auch die peripheren artikulären und extraartikulären Manifestationen, wie z.B. die Entesitis oder Psoriasis, können zur hohen Krankheitslast beitragen.

In ihrer Gesamtheit tragen die Symptome, körperlichen Einschränkungen und oftmals auftretende Komorbidität zu einer stark beeinträchtigten Lebensqualität bei, einschließlich der erheblichen Einschränkung in Alltagsaktivitäten sowie der Teilhabe am sozialen Leben [26; 27] [7]. Aufgrund des Krankheitsbeginns im frühen Erwachsenenalter können die Belastungen über mehrere Lebensabschnitte anhalten, sofern keine adäquate Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht wird.

Hinsichtlich des Berufs- und Arbeitslebens zeigen sich bei Patienten mit axSpA eine niedrigere Beschäftigungsrate und häufigere Krankschreibungen als bei der Allgemeinbevölkerung [28; 29]. Auch die Mortalität ist für Patienten mit axSpA erhöht [4; 7; 30].

Pathophysiologie der axialen Spondyloarthritis

Die axSpA ist eine multifaktorielle Autoimmunerkrankung, deren pathophysiologische Prozesse bislang noch nicht im Detail erforscht sind. Faktoren wie eine genetische Krankheitsprädisposition (z.B. HLA-B27), eine veränderte Regulation der Immunhomöostase (z.B. Zytokin-Milieu) und eine biomechanische Belastung in den Ansatzbereichen starker Ligamente und Sehnen tragen gemeinsam zu Krankheitsentstehung und -progress bei [31] [32].

Unter den Zytokinen nimmt Interleukin-17A (IL-17A) nicht nur in der Pathophysiologie der Plaque-Psoriasis und Psoriasis Arthritis, sondern auch in der axSpA eine Schlüsselrolle ein [33]. IL-17A wird hauptsächlich durch eine Subpopulation der T-Zellen, den sogenannten TH17-Lymphozyten (T-Helferzellen vom Typ 17), produziert und ausgeschüttet, sowie in geringerem Ausmaß von anderen T-Zellen, Neutrophilen und Mastzellen. Die Reifung von TH17-Zellen und die Ausschüttung von IL-17A wird durch IL-23 vermittelt. Studien belegen, dass IL-23/IL-17A- abhängige Signaltransduktionswege die Entzündung fördern, welche zu erosiven Knochenschäden und pathologischer Knochenneubildung führen können [19; 33-38]. Bei Patienten mit axSpA findet sich eine erhöhte Anzahl von IL-17A-produzierenden Zellen im peripheren Blut sowie ein erhöhter Spiegel von IL-17A im Serum und Synovium [36; 38; 39]. Die experimentelle Neutralisierung von IL-17A inhibiert die zuvor beschriebenen zellulären Prozesse [3; 40]. Ein weiteres für die Pathophysiologie der axSpA zentrales Zytokin ist der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α), dessen Inhibition zu einer frühen Unterbrechung der Entzündungskaskade führt [3]. Das Zusammenspiel zwischen der IL-23/-17-Achse und TNF- α -abhängigen Prozessen steht im Fokus der gegenwärtigen Forschung.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Aufgrund der chronisch-entzündlichen und progressiven Natur der axSpA und ihrer vielfältigen Erscheinungsformen ist die frühzeitige Einleitung einer multimodalen Therapie, die individuell auf den Patienten abzustimmen ist, notwendig, um eine Kontrolle der Symptome und des Entzündungsgeschehens zu erreichen und um die Entstehung irreversibler struktureller Läsionen zu verhindern. Hinsichtlich der individuellen Therapiewahl sind die vorherrschende Krankheitsmanifestation, die Schwere der klinischen Zeichen und Symptome sowie prognostische Faktoren zu berücksichtigen.

Behandlungsziele und -optionen

Detaillierte Informationen zu Behandlungszielen und -optionen finden sich in der deutschen Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF S3) -Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie („Axiale Spondylarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen“) [4] sowie in der von ASAS und European League Against Rheumatism (EULAR) publizierten Empfehlung zur Behandlung der axSpA [41]. Im Folgenden werden die wesentlichen Punkte der Behandlungs-Empfehlungen kurz zusammengefasst.

Das primäre Therapieziel gemäß AWMF- und ASAS-Empfehlungen ist langfristig die Maximierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Symptomkontrolle und Kontrolle des Entzündungsgeschehens, der Erhalt der körperlichen Funktionsfähigkeit und die Prävention progredienter struktureller Schädigungen. Einhergehend hiermit soll die Teilnahme der Patienten am sozialen Leben erhalten bleiben.

Die Behandlung erfordert einen multidisziplinären Ansatz, wobei eine Kombination aus nicht-medikamentösen und medikamentösen Therapien erforderlich ist (siehe Abbildung 3-4).

Hinsichtlich der medikamentösen Therapie sind NSAR das Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der Schmerzen und Gelenksteifigkeit. Die Anwendung von Analgetika, wie z.B. Paracetamol oder Opioiden, kann in Einzelfällen in Erwägung gezogen werden. Eine lokale Steroidinjektion im Bereich der Sakroiliakal-Gelenke sowie der peripheren Gelenke kann bei Arthritis und ggf. bei Enthesitis wirksam sein. 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.

Im Falle einer nicht ausreichenden Reduktion der entzündlichen Krankheitsaktivität trotz adäquater NSAR-Therapie ist der Einsatz von Biologika die einzige verbleibende Behandlungsoption. Biologika inhibieren entweder TNF- α oder - wie im Fall von Ixekizumab - das Zytokin IL-17A. Die Wirksamkeit der Biologika-Therapie soll nach 12 Wochen überprüft werden: bei Patienten, die ein Ansprechen zeigen (z.B. eine BASDAI-Verbesserung um ≥ 2 Punkte), kann die Biologika-Therapie fortgeführt werden (unterstützt durch vorherige Expertenmeinung).

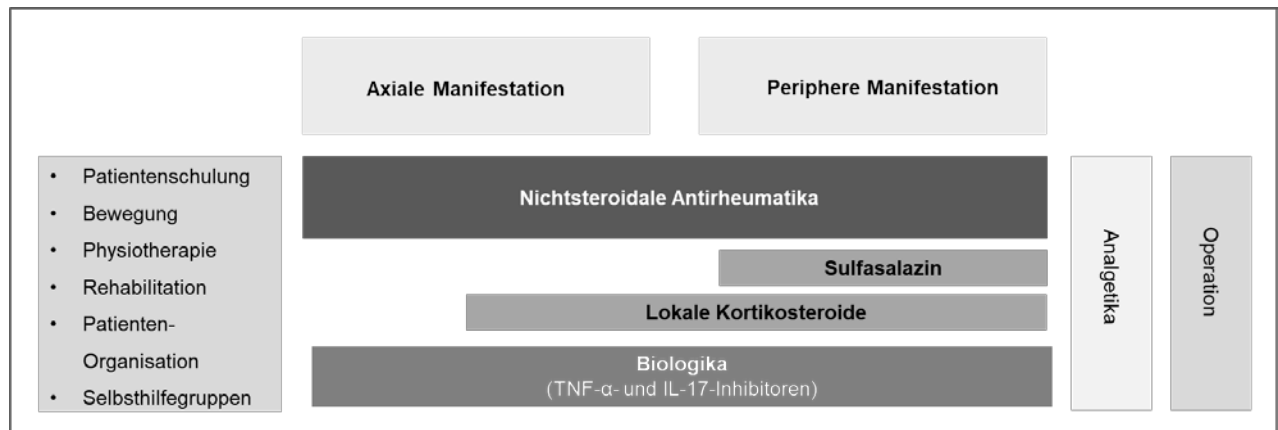


Abbildung 3-4: Übersicht zu den Behandlungsoptionen in Abhängigkeit der axialen vs. peripheren Manifestation der SpA.

Abkürzungen: IL: Interleukin; TNF- α : Tumornekrosefaktor-alpha.

Quelle: modifiziert nach [2].

Therapeutischer Bedarf

Patienten mit axSpA leiden unter einer schmerzhaften und stark beeinträchtigenden Erkrankung, die sowohl körperliche Funktionsfähigkeit als auch die Lebensqualität in ihrer Gesamtheit betrifft.

Trotz der verfügbaren Therapieoptionen besteht noch immer ein ungedeckter Bedarf hinsichtlich wirksamer und verträglicher medikamentöser Therapien für die axSpA [42-44].

NSAR sind das Mittel der ersten Wahl zur Behandlung der axSpA, allerdings profitieren nicht alle Patienten von dieser Behandlung [45]. Etwa ein Drittel der Patienten mit axSpA erreicht unter NSAR eine Remission bzw. eine klinisch relevante Verbesserung. Dahingegen tritt bei ca. ein Drittel der Patienten unter NSAR kein zufriedenstellendes Ansprechen auf [46-48]. Die Folgebehandlung von NSAR-refraktären Patienten ist erschwert, da csDMARD nur bei peripheren, nicht jedoch bei axialen Manifestationen effektiv sind [45; 49].

Für Patienten mit aktiver axSpA, die auf mindestens zwei NSAR in maximal tolerierter Dosis über vier Wochen nicht ausreichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben, stehen als weitere Behandlungsoption Biologika zur Verfügung. Obwohl unter den Biologika die TNF- α -Inhibitoren (TNFi) bei Patienten mit AS bzw. nr-axSpA generell wirksam sind, erreichen bis zu 40% der damit behandelten Patienten keine adäquate Kontrolle der Krankheitsaktivität oder entwickeln eine Unverträglichkeit [50-53]. Nach dem Absetzen von TNFi treten zudem rasch Rezidive auf [54; 55], eine Beobachtung, die darauf hinweist, dass der entzündliche Prozess lediglich unterdrückt, aber nicht vollständig aufgehoben wird. Die weiteren Behandlungsoptionen für Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf oder Unverträglichkeit gegenüber einem bestimmten TNFi sind begrenzt, und der Wechsel auf einen zweiten oder dritten TNFi bringt in vielen Fällen nicht den gewünschten Erfolg [56]. Außer den TNF- α -Inhibitoren stand als Biologikum bisher nur der IL-17A-Inhibitor Secukinumab zur Verfügung ([57], Stand der Fachinformation April 2020). Allerdings zeigen viele Patienten mit AS selbst

unter dem bereits zugelassenen IL-17A-Inhibitor kein ausreichendes Ansprechen; das gilt insbesondere für solche Patienten, die unzureichend auf TNFi angesprochen haben [58; 59].

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Ixekizumab

Mit der Zulassungserweiterung von Ixekizumab, einem hochaffinen, monoklonalen Antikörper, der selektiv IL-17A neutralisiert, steht nun für Patienten mit AS und nr-axSpA eine neue Therapie-Option zur Verfügung.

In einem umfangreichen Studienprogramm für Patienten in beiden Stadien der axSpA, die auf eine vorangegangene Therapie nicht angesprochen haben, zeigten sich unter Ixekizumab klinisch relevante Verbesserungen in den Leitsymptomen der Erkrankung, der Funktionsfähigkeit der Patienten und in ihrer Lebensqualität. Die Behandlung mit Ixekizumab führt zu einer Reduktion der Entzündung, wie anhand von Bildgebung und Laborparametern nachweisbar ist. Der Wirkeintritt ist schnell und stark, Verbesserungen der Symptomatik und Krankheitsanzeichen werden bereits in der ersten Behandlungswoche beobachtet. Damit ist Ixekizumab einer der ersten zugelassenen IL-17A-Antagonisten, der eine nachgewiesene Wirksamkeit für alle Patienten mit aktiver axSpA aufweist, sowohl für Patienten mit AS als auch für Patienten mit nr-axSpA [60-64].

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Zur Quantifizierung der Größe der betroffenen Population und zur Bestimmung der Prävalenz der axSpA in der GKV wurde vom pU eine retrospektive Beobachtungsstudie auf Basis von Daten mehrerer Betriebskrankenkassen (BKK) in Auftrag gegeben. Die Berechnungen basieren auf nicht gerundeten Zahlen. Zur vereinfachten Darstellung im Dossier werden die Zahlen mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt, und Angaben zu Patienten werden als ganze Zahlen dargestellt.

In den folgenden Abschnitten wird zunächst die Methodik der GKV-Routinedatenanalyse als Hauptquelle für die nachfolgenden Prävalenzangaben beschrieben.

Methodik der GKV-Routinedatenanalyse

Die Daten für diese retrospektive Beobachtungsstudie basieren auf der Forschungsdatenbank von TeamGesundheit GmbH, die routinemäßig erhobene anonymisierte Datensätze stationärer und ambulanter Patienten mehrerer BKK bundesweit beinhaltet, welche u.a. Alter, Geschlecht, Versicherungsinformationen, Beschäftigungsstatus, Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS)-Codes, ICD-10-GM-Codes, Einheitlicher Bewertungsmaßstab-Ziffern (EBM-Ziffern), Pharmazentralnummern (PZN) und die anatomischen-therapeutisch-chemischen Klassifikationssysteme (ATC-Codes) umfassen. Für das Jahr 2018 lagen anonymisierte Datensätze von ca. 4 Millionen Versicherten vor, von denen 3,4 Millionen Versicherte ≥ 18 Jahre waren. Der Datensatz war hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung repräsentativ für die Versicherten der deutschen GKV [65].

In die Analyse wurden erwachsene Versicherte mit einer gesicherten axSpA Diagnose eingeschlossen. Zur Identifizierung der Patienten mit axSpA Diagnose diente der ICD-10-GM Code M45.-. Dieser Code umfasst die beiden Stadien der axSpA, die AS und die nr-axSpA. Eine Separierung der beiden Stadien aufgrund der einheitlichen ICD-10-GM Kodierung ist nicht möglich. Eine axSpA Diagnose wurde als gesichert gewertet, wenn in mindestens zwei Quartalen innerhalb eines Jahres eine axSpA Diagnose (M45.-, ICD-10-GM) im ambulanten Bereich kodiert wurde (M2Q-Kriterium). Dieses Vorgehen dient der Vermeidung von Kodierungsartefakten. Allerdings werden durch die Anwendung des M2Q-Kriteriums diejenigen ambulanten Fälle im Jahr 2018 nicht berücksichtigt, die einmal eine axSpA Diagnose im Jahr 2018 gestellt bekamen sowie einmal zu Beginn des Folgejahres. Dadurch kann es zu einer Unterschätzung der Patienten mit gesicherter axSpA Diagnose kommen. Der Beobachtungszeitraum der Studie umfasste ein Jahr (01.01.2018–31.12.2018).

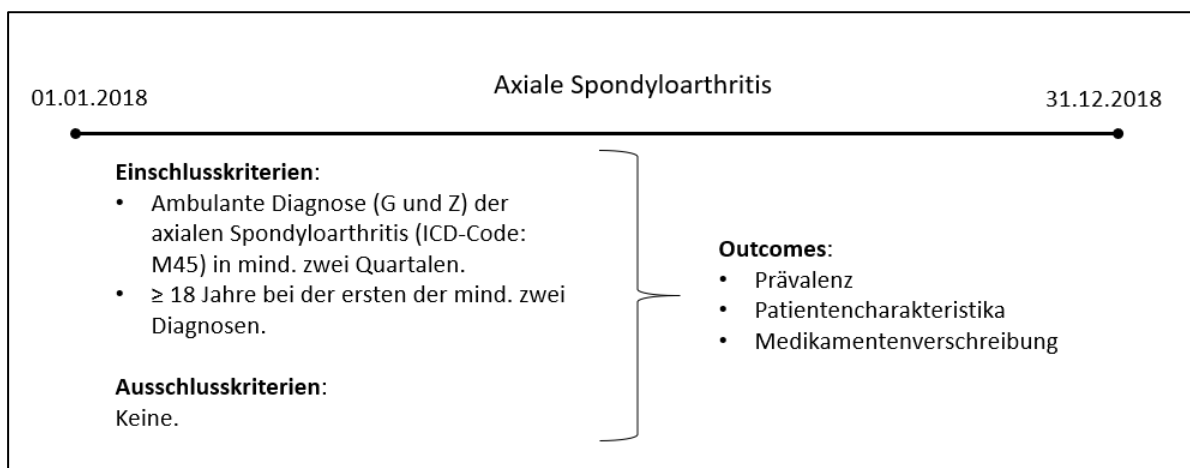


Abbildung 3-5: Selektionskriterien für die Untersuchungspopulation 2018 zur Bestimmung der definierten Outcomes der axialen Spondylarthritis.

Abkürzungen: ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10-GM-2018).

Ergebnisse zur Prävalenz der axialen Spondyloarthritis

Tabelle 3-3: Berechnung der Prävalenz der axialen Spondyloarthritis

Population	Zeitbezug ^a	Anzahl ^b Prävalenzrate	Quelle
Prävalenz der axSpA bei GKV-Versicherten	2018	208.399 0,34%	[65]
Prävalenz der axSpA in der deutschen Gesamtbevölkerung	2018	235.960 0,34%	[66]

Abkürzungen: axSpA: axiale Spondyloarthritis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.
^a: die GKV-Routinedatenanalyse erfolgte für das Jahr 2018. Die Hochrechnung auf alle GKV-Versicherten und auf die deutsche Gesamtbevölkerung erfolgte daher für das Jahr 2018.
^b: bezogen auf die Anzahl der erwachsenen GKV-Versicherten und die Anzahl der erwachsenen deutschen Gesamtbevölkerung im Jahr 2018.

Die Prävalenz der axSpA in Deutschland wurde in zwei Schritten hergeleitet:

Schritt 1: Angaben zur Prävalenz der axialen Spondyloarthritis bei den GKV-Versicherten

Von den 3.440.507 erwachsenen Versicherten der Stichprobe hatten im Jahr 2018 insgesamt 11.689 erwachsene Patienten eine gesicherte Diagnose der axSpA (nach ICD-10-GM-Codes: M45.-). Somit ergibt sich eine Prävalenzrate der axSpA von 0,34% ($[11.689/3.440.507] \times 100 = 0,34\%$).

Bezogen auf die Anzahl der erwachsenen GKV-Versicherten im Jahr 2018 (n = 61.293.899; [67]) ergibt sich damit eine Anzahl von insgesamt 208.399 Patienten ($61.293.899 \times 0,34\% = 208.399$) mit der Diagnose axSpA (siehe Tabelle 3-3).

Schritt 2: Angaben zur Prävalenz der axialen Spondyloarthritis in der deutschen Gesamtbevölkerung

Der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung von Destatis für Deutschland ist zu entnehmen, dass im Jahr 2018 84% der Bevölkerung mindestens 18 Jahre alt waren. Damit errechnet sich eine erwachsene Bevölkerung in Deutschland von rund 69,4 Millionen [66]. Bei einer Prävalenzrate von 0,34% für die axSpA ergibt sich bezogen auf die erwachsene Gesamtbevölkerung im Jahr 2018 eine Anzahl von insgesamt 235.960 Patienten mit axSpA in Deutschland ($69.400.000 \times 0,34\% = 235.960$) (siehe Tabelle 3-3).

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

In der GKV-Routinedatenanalyse wurde die gesamte axSpA Population nach Alter und Geschlecht stratifiziert.

Tabelle 3-4: Prävalenzrate der axialen Spondyloarthritis in Deutschland stratifiziert nach Altersklassen und Geschlecht

Alterskategorien	Männlich		Weiblich		Gesamt	
	Anzahl	Anteil in %*	Anzahl	Anteil in %*	Anzahl	Anteil in %
18-19	16	0,23	14	0,31	30	0,26
20-24	88	1,23	55	1,21	143	1,22
25-29	232	3,25	135	2,97	367	3,14
30-34	285	3,99	239	5,25	524	4,48
35-39	420	5,89	306	6,72	726	6,21
40-44	437	6,12	352	7,74	789	6,75
45-49	614	8,60	529	11,62	1.143	9,78
50-54	942	13,20	678	14,90	1.620	13,86
55-59	931	13,04	593	13,03	1.524	13,04
60-64	732	10,25	424	9,32	1.156	9,89
65-69	677	9,48	369	8,11	1.046	8,95
70-74	530	7,43	266	5,84	796	6,81
75-79	687	9,63	274	6,02	961	8,22
80-84	394	5,52	198	4,35	592	5,06
≥ 85	153	2,14	119	2,61	272	2,33
Gesamt	7.138	61,07	4.551	38,93	11.689	100

* Geschlechterbezogene Anteile (Summe Männlich = 100% und Summe Weiblich = 100%) [65].

Wie in Tabelle 3-4 verdeutlicht, gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens der axSpA. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Die meisten kodierten Fälle finden sich zwischen dem 45. und 64. Lebensjahr. Diese Ergebnisse bestätigen die Angaben in der Literatur [4; 68].

In der Literatur existieren nur für die AS belastbare Daten zur Prävalenz in Deutschland, welche im Bereich von 0,3-0,5% liegen [4; 5]. Sie sind damit in einem ähnlichen Bereich, wie die vom pU basierend auf der hier dargelegten GKV-Routinedatenanalyse ermittelten Prävalenz.

Zur Inzidenz der axSpA in Deutschland liegen keine präzisen Daten vor.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Zur Entwicklung von Prävalenz und Inzidenz innerhalb der nächsten fünf Jahre liegen keine Angaben aus der Literatur vor. Die publizierten Angaben zur Prävalenz sind in den letzten Jahren konstant geblieben [4; 5] und liegen im Bereich der vom pU durchgeführten GKV-Routinedatenanalyse. Somit wird für Deutschland mit einer gleichbleibenden Prävalenzrate

zwischen 2020 und 2025 und der geschätzten Bevölkerungsentwicklung für Personen über 18 Jahren gerechnet. Es ist demnach innerhalb der nächsten 5 Jahre mit keiner wesentlichen Zunahme der Anzahl der Erkrankten für Deutschland zu rechnen.

Tabelle 3-5: Fünf-Jahresprognose für die 1-Jahresprävalenz der axialen Spondyloarthritis in der deutschen Gesamtbevölkerung

Jahr	Bevölkerung ≥ 18 Jahre in Mio.	Anzahl Patienten mit axSpA in der deutschen Gesamtbevölkerung
2021	69,7	236.980
2022	69,7	236.980
2023	69,8	237.320
2024	69,7	236.980
2025	69,6	236.640

Abkürzungen: axSpA: axiale Spondylarthritis.
Quelle [66].

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Ixekizumab (Taltz®) <u>Zielpopulation</u> Erwachsene mit aktiver axialer Spondyloarthritis (AS und nr-axSpA)	39.335	34.740
Ixekizumab (Taltz®) <u>Teilpopulation a</u> Erwachsene mit aktiver AS die a1: unzureichend auf eine Behandlung mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber NSAR aufweisen. a2: die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika angesprochen haben.	10.384-12.115 5.192-6.923	9.172-10.700 4.586-6.114
Ixekizumab (Taltz®) <u>Teilpopulation b</u> Erwachsene mit aktiver axialer Spondyloarthritis ohne röntgenologischen Nachweis einer AS (nr-axSpA), die unzureichend auf eine Behandlung mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber NSAR aufweisen.	22.027	19.454
Abkürzungen: AS: axiale Spondyloarthritis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; nr-axSpA: nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis; NSAR: nicht-steroidale Antirheumatika.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen

müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Eine detaillierte Beschreibung der Berechnung der Patientenzahlen ist im entsprechenden Excel-Modell hinterlegt [69].

Die vorliegenden Ergebnisse beruhen auf einer GKV- Routinedatenanalyse basierend auf der Forschungsdatenbank der TeamGesundheit GmbH (siehe Abschnitt 3.2.3). Die Angaben aus der GKV-Routineanalyse wurden um Angaben aus der Literatur ergänzt.

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde in drei Schritten hergeleitet:

- 1: Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten, die eine Biologikatherapie erhalten (Zielpopulation gesamt)
- 2: Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten mit AS und nr-axSpA (Teilpopulation a und b)
- 3: Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten in Teilpopulation a1 und a2

Tabelle 3-7: Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Population	Jahr ^a	Anteil (Punktschätzer bzw. Spanne)	Anzahl ^b	Quelle
Erwachsene GKV-Versicherte mit axialer Spondyloarthritis	2018	Herleitung siehe Tabelle 3-3 (0,34% Prävalenz)	208.399	[65]
Schritt 1: <u>Zielpopulation^c</u> (Teilpopulation a1, a2 und b) Erwachsene mit aktiver axialer Spondyloarthritis (AS und nr-axSpA)	2018	16,67% ^d	34.740	[65]
Schritt 2: <u>Teilpopulation a</u> Erwachsene mit aktiver AS		44% ^e	15.286	[6; 70]
<u>Teilpopulation b</u> Erwachsene Patienten mit aktiver nr-axSpA		56% ^f	19.454	
Hochrechnung der Zielpopulation auf die deutsche Gesamtbevölkerung ≥ 18 Jahre	2018	-	39.335 ^g	[66]

Abkürzungen: AS: ankylosierende Spondylitis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; nr-axSpA: nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis.

^a: Die GKV-Routinedatenanalyse erfolgte für das Jahr 2018.

^b: Die Hochrechnung auf alle GKV Versicherten und auf die deutsche Gesamtbevölkerung erfolgte ebenfalls für das Jahr 2018.

^c: Zielpopulation: Erwachsene mit aktiver axialer Spondyloarthritis (AS und nr-axSpA).

^d: Anteil der Patienten, die eine Biologikatherapie erhalten.

^e: Anteil der Patienten mit AS.

^f: Anteil der Patienten mit nr-axSpA.

^g: Anteil der Patienten, die eine Biologikatherapie erhalten, bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten mit aktiver axialer Spondylarthritis in der deutschen Gesamtbevölkerung (n = 235.960).

Schritt 1: Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten, die eine Biologikatherapie erhalten (Zielpopulation gesamt)

Gemäß der nationalen Leitlinie unterscheiden sich die Therapieempfehlungen für die beiden Stadien der axSpA, der AS und der nr-axSpA, nicht. Als Erstlinientherapie wird eine Behandlung mit NSAR empfohlen. Patienten, die auf eine kontinuierliche Standardtherapie mit NSAR nicht ausreichend ansprechen oder diese Medikation nicht vertragen und trotz Therapie eine persistierend hohe Krankheitsaktivität haben, sollten demnach mit Biologika behandelt werden [4].

Um in der GKV-Routinedatenanalyse die Anzahl der Patienten mit aktiver axialer Spondyloarthritis zu identifizieren, die auf eine Erstlinientherapie unzureichend angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit aufwiesen, wurden in Anlehnung an die Therapieempfehlung der Leitlinie, die Patienten ermittelt, die im Jahr 2018 eine Biologikatherapie erhielten. Von den 11.689 Patienten, die eine axSpA Diagnose aufwiesen, war dies ein Anteil von 16,67% (1.949 Patienten) [65].

Bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten mit axialer Spondylarthritis in der GKV ergeben sich 34.740 Patienten in der Zielpopulation ($208.399 \times 16,67\% = 34.740$) (siehe Tabelle 3-7).

Klinische Parameter und Angaben zum Schweregrad einer Erkrankung sind in den GKV-Routinedaten nicht erfasst. Es wurde daher versucht, sich über die aktuellen Verordnungszahlen und den Behandlungsalgorithmus der Leitlinie zur medikamentösen Therapie an die Anzahl der Patienten mit aktiver axialer Spondyloarthritis anzunähern. Bei dieser Betrachtung wurden nur diejenigen Patienten ermittelt, die aufgrund unzureichenden Ansprechens oder einer Unverträglichkeit gegenüber NSAR bereits eine Biologika-Therapie erhalten. Nicht inbegriffen sind jedoch die Patienten, die für eine Biologika-Therapie zwar in Frage kommen, jedoch noch nicht umgestellt wurden. Es kann somit eine Unterschätzung der ermittelten Patientenzahl in der Zielpopulation vorliegen.

Schritt 2: Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten mit AS und nr-axSpA (Teilpopulation a und b)

Die Zielpopulation der Indikation wurde in folgende Teilpopulationen aufgeteilt (siehe auch Abschnitt 3.1.1).

Teilpopulation a

Erwachsene mit aktiver AS, die

- a1: unzureichend auf eine Behandlung mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber NSAR aufweisen,
- a2: unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika angesprochen haben.

Teilpopulation b

Erwachsene mit aktiver nr-axSpA, die unzureichend auf eine Behandlung mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber NSAR aufweisen.

Wie auch in der Leitlinie beschrieben, bestehen die Unterschiede zwischen den Stadien der axSpA, der AS und der nr-axSpA nur hinsichtlich der Krankheitsdauer und hinsichtlich des Ausmaßes der zu einem bestimmten Zeitpunkt vorhandenen strukturellen Veränderungen. In der GKV-Routinedatenanalyse war eine Separierung der beiden Stadien aufgrund der einheitlichen ICD-10-GM Kodierung für die AS und die nr-axSpA nicht möglich. In der Literatur wird von weitgehend ähnlichen Anteilen der beiden Stadien in der gesamten axSpA Population ausgegangen [70]. Eine von Braun et al. durchgeführte Studie zur Identifikation von

Patienten mit axialer Spondyloarthritis in der Primärversorgung konnte aus den herangezogenen Patientendaten aus dem Jahr 2016 unter den Patienten mit diagnostizierter axSpA einen Anteil von 44% mit AS und 56% mit nr-axSpA ausmachen [6]. Demnach ergibt sich für die Teilpopulation a eine Anzahl von 15.286 Patienten mit aktiver AS ($34.740 \times 44\% = 15.286$). Für die Teilpopulation b errechnet sich eine Anzahl von 19.454 Patienten mit aktiver nr-axSpA ($34.740 \times 56\% = 19.454$) (siehe Tabelle 3-7).

Schritt 3: Ermittlung der Anzahl der GKV-Patienten in Teilpopulation a1 und a2

Tabelle 3-8: Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und den Teilpopulationen a1 und a2

Population	Anteil	Anzahl ^b	Quelle
Zielpopulation ^a – Erwachsene mit aktiver axialer Spondyloarthritis (AS und nr-axSpA)	Herleitung siehe Tabelle 3-7	34.740	[65]
<u>Teilpopulation a</u> Erwachsene mit aktiver AS die	Herleitung siehe Tabelle 3-7	15.286	[6]
a1: unzureichend auf eine Behandlung mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber NSAR aufweisen.	60–70% ^c	9.172-10.700	[71; 72]
a2: die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika angesprochen haben.	30–40% ^d	4.586-6.114	
<u>Teilpopulation b</u> Erwachsene mit aktiver axialer Spondyloarthritis ohne röntgenologischen Nachweis einer AS (nr-axSpA), die unzureichend auf eine Behandlung mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber NSAR aufweisen.	Herleitung siehe Tabelle 3-7	19.454	[6]
<p>Abkürzungen: AS: ankylosierende Spondylitis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; nr-axSpA: nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis; NSAR: nicht-steroidale Antirheumatika; r-axSpA: röntgenologische axiale Spondyloarthritis.</p> <p>^a: Zielpopulation: – Erwachsene mit aktiver axialer Spondyloarthritis (AS und nr-axSpA).</p> <p>^b: Hochrechnung auf alle GKV Versicherte.</p> <p>^c: Anteil der Patienten, die erstmals eine Biologikatherapie erhalten und ein adäquates Therapieansprechen erreichen.</p> <p>^d: Anteil der Patienten, die auf eine Therapie mit Biologika unzureichend angesprochen haben.</p>			

Teilpopulation a1:

Patienten, die auf eine kontinuierliche Standardtherapie mit NSAR nicht ausreichend ansprechen oder diese Medikation nicht vertragen, sollten entsprechend der Leitlinie mit Biologika behandelt werden [4]. In die Teilpopulation a1 fallen somit alle Patienten, die erstmals eine Biologikatherapie erhalten und ein adäquates Therapieansprechen erreichen. Mehrere Arbeiten geben hierzu einen Anteil von 60–70% der axSpA Patienten unter Therapie mit einem ersten TNFi an [71; 72]

Bezogen auf die Anzahl der Patienten in der gesamten Teilpopulation a wird die Anzahl der Patienten in der Teilpopulation a1 auf 9.172-10.700 Patienten geschätzt ($15.286 \times 60\% = 9.172$; $15.286 \times 70\% = 10.700$) (siehe Tabelle 3-8).

Teilpopulation a2:

Für die Berechnung der Patientenzahl in der Teilpopulation a2 wird der Anteil der Patienten herangezogen, die auf eine vorhergehende Therapie mit Biologika unzureichend angesprochen haben. Ausgehend von den Angaben von Menegatti et al. (2019) errechnet sich für die Teilpopulation a2 ein Anteil von 30–40% und somit eine Anzahl von 4.586-6.114 Patienten ($15.286 \times 30\% = 4.586$; $15.286 \times 40\% = 6.114$) ([72], siehe Tabelle 3-8).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Ixekizumab (Taltz®) Erwachsener mit aktiver axialer Spondyloarthritis (AS und nr-axSpA)	<u>Teilpopulation a</u> Erwachsene mit aktiver AS, die a1: unzureichend auf eine Behandlung mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber NSAR aufweisen. a2: die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika angesprochen haben.	Zusatznutzen nicht belegt.	9.172-10.700
		Zusatznutzen nicht belegt.	4.586-6.114
	<u>Teilpopulation b</u> Erwachsene Patienten mit aktiver nr-axSpA, die unzureichend auf eine Behandlung mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber NSAR aufweisen.	Zusatznutzen nicht belegt.	19.454
Abkürzungen: AS: ankylosierende Spondylitis; nr-axSpA: nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis; NSAR: nicht-steroidale Antirheumatika.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Ein medizinischer Zusatznutzen für Ixekizumab für Patienten der Zielpopulation (Teilpopulation a1, a2 und b) ist nicht belegt. Die Herleitung der Patientenzahl wurde bereits in Abschnitt 3.2.4 ausführlich beschrieben. Dafür wurden die Angaben zur Prävalenz der axSpA herangezogen (siehe Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Identifikation relevanter Quellen zur Prävalenz aus der Literatur wurde am 03.06.2020 eine orientierende Literaturrecherche in PubMed durchgeführt. Hierzu wurden die Suchstrings (ankylosing spondylitis[Title]) AND prevalence AND Germany[Title] verwendet. Für diese Suche wurden 4 Treffer erzielt. Zur Abschätzung der Prävalenz der axSpA wurden insgesamt zwei Publikation identifiziert, eine von Huscher et al. (2015) [68] und eine von Braun et al. (2019) [5].

Der Einschluss erfolgte aufgrund der folgenden Bedingungen:

- Population: erwachsene Patienten mit axSpA Diagnose
- Berichtete Prävalenzrate in Deutschland bezogen auf die Gesamtpopulation
- Berichterstattung in deutscher oder englischer Sprache
- Publikation ab dem Jahr 2015 oder jünger.

Neben einer orientierenden Literaturrecherche wurde zur Erweiterung der Datenbasis eine GKV-Routinedatenanalyse basierend auf einer Stichprobe der Forschungsdatenbank der TeamGesundheit GmbH durchgeführt. Die Methodik wurde in Abschnitt 3.2.3 beschrieben.

Als Quelle für Angaben zur Gesamtbevölkerung und zur Anzahl der gesetzlich Krankenversicherten wurden veröffentlichte Statistiken des Statistischen Bundesamtes sowie des Bundesministeriums für Gesundheit verwendet.

Zur Identifikation relevanter Quellen zum Therapieansprechen aus der Literatur wurde am 03.06.2020 eine orientierende Literaturrecherche in PubMed durchgeführt. Hierzu wurden die Suchstrings axial spondyloarthritis AND switching sowie Anti-TNF therapy AND non-responsiveness verwendet. Für diese beiden Suche wurden insgesamt 36 Treffer erzielt. Zwei Publikation wurden als relevant identifiziert, eine von Menegatti et al. (2019) und eine von Deodhar und Yu (2017).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Braun, J. & Sieper, J. 2007. Ankylosing spondylitis. *Lancet*, 369, 1379-90.
2. Rudwaleit, M. 2017. [Spondyloarthritides]. *Z. Rheumatol.*, 76, 889-903.
3. Sieper, J. & Poddubnyy, D. 2017. Axial spondyloarthritis. *Lancet*, 390, 73-84.
4. Kiltz, U., Braun, J., Becker, A., Chenot, J. F., Dreimann, M., Hammel, L., Heiligenhaus, A., Hermann, K. G., Klett, R., Krause, D., Kreitner, K. F., Lange, U., Lauterbach, A., Mau, W., Mossner, R., Oberschelp, U., Philipp, S., Pleyer, U., Rudwaleit, M., Schneider, E., Schulte, T. L., Sieper, J., Stallmach, A., Swoboda, B. & Winking, M. 2019. [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.*, 78, 3-64.
5. Braun, J., Schwarting, A., Hammel, L., Legeler, C., Wimmer, P., Färber, L. & Behrens, F. 2019. Versorgungssituation von Patienten mit ankylosierender Spondylitis und Psoriasisarthritis in Deutschland. *Z. Rheumatol.*, 4, 372-80.
6. Braun, J., Mosch, T., Fischer, I. & Kiltz, U. 2019. Identifikation von Patienten mit axialer Spondyloarthritis in der Primärversorgung (AWAREStudie). *Z. Rheumatol.*, 78, 568-76.
7. Boonen, A. & van der Linden, S. M. 2006. The burden of ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol. Suppl.*, 78, 4-11.
8. Poddubnyy, D. & Sieper, J. 2014. Similarities and differences between nonradiographic and radiographic axial spondyloarthritis: a clinical, epidemiological and therapeutic assessment. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 26, 377-83.
9. Kiltz, U. & Braun, J. 2019. [Current treatment of axial spondylarthritis : Clinical efficacy]. *Z. Rheumatol.*
10. Ciurea, A., Scherer, A., Exer, P., Bernhard, J., Dudler, J., Beyeler, B., Kissling, R., Stekhoven, D., Rufibach, K., Tamborrini, G., Weiss, B., Muller, R., Nissen, M. J., Michel, B. A., van der Heijde, D., Dougados, M., Boonen, A. & Weber, U. 2013. Tumor necrosis factor alpha inhibition in radiographic and nonradiographic axial

- spondyloarthritis: results from a large observational cohort. *Arthritis Rheum.*, 65, 3096-106.
11. Khan, M. A., Haroon, M. & Rosenbaum, J. T. 2015. Acute Anterior Uveitis and Spondyloarthritis: More Than Meets the Eye. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 17, 59.
 12. Rudwaleit, M., Haibel, H., Baraliakos, X., Listing, J., Marker-Hermann, E., Zeidler, H., Braun, J. & Sieper, J. 2009. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum.*, 60, 717-27.
 13. de Winter, J. J., van Mens, L. J., van der Heijde, D., Landewe, R. & Baeten, D. L. 2016. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res. Ther.*, 18, 196.
 14. Sieper, J., Braun, J., Rudwaleit, M., Boonen, A. & Zink, A. 2002. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann. Rheum. Dis.*, 61 Suppl 3, iii8-18.
 15. Rudwaleit, M., Khan, M. A. & Sieper, J. 2005. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum.*, 52, 1000-8.
 16. Rudwaleit, M., van der Heijde, D., Khan, M. A., Braun, J. & Sieper, J. 2004. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann. Rheum. Dis.*, 63, 535-43.
 17. Sieper, J., Rudwaleit, M., Baraliakos, X., Brandt, J., Braun, J., Burgos-Vargas, R., Dougados, M., Hermann, K.-G., Landewé, R., Maksymowych, W. & van der Heijde, D. 2009. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. 68, ii1-ii44.
 18. van der Linden, S., Valkenburg, H. A. & Cats, A. 1984. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.*, 27, 361-8.
 19. Garrett, S., Jenkinson, T., Kennedy, L. G., Whitelock, H., Gaisford, P. & Calin, A. 1994. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J. Rheumatol.*, 21, 2286-91.
 20. Bianchi, W. A., Elias, F. R., Carneiro, S., Bortoluzzo, A. B., Goncalves, C. R., da Silva, J. A., Ximenes, A. C., Bertolo, M. B., Ribeiro, S. L., Keiserman, M., Skare, T. L., Menin, R., Azevedo, V. F., Vieira, W. P., Albuquerque, E. N., Bonfiglioli, R., Campanholo, C., Carvalho, H. M., Costa, I. P., Duarte, A. P., Kohem, C. L., Leite, N. H., Lima, S. A., Meirelles, E. S., Pereira, I. A., Pinheiro, M. M., Polito, E., Resende, G. G., Rocha, F. A., Santiago, M. B., Sauma Mde, F., Valim, V. & Sampaio-Barros, P. D. 2014. Assessment of fatigue in a large series of 1492 Brazilian patients with Spondyloarthritis. *Mod. Rheumatol.*, 24, 980-4.
 21. Alkan, B. M., Fidan, F., Erten, S., Aksekili, H., Alemdar, A., Eroglu, E., Ardicoglu, O. & Tosun, A. 2013. Fatigue and correlation with disease-specific variables, spinal mobility measures, and health-related quality of life in ankylosing spondylitis. *Mod. Rheumatol.*, 23, 1101-7.
 22. Bedaiwi, M., Sari, I., Thavaneswaran, A., Ayearst, R., Haroon, N. & Inman, R. D. 2015. Fatigue in Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: Analysis from a Longitudinal Observation Cohort. *J. Rheumatol.*, 42, 2354-60.
 23. Jones, S. D., Koh, W. H., Steiner, A., Garrett, S. L. & Calin, A. 1996. Fatigue in ankylosing spondylitis: its prevalence and relationship to disease activity, sleep, and other factors. *J. Rheumatol.*, 23, 487-90.
 24. Chauffier, K., Paternotte, S., Burki, V., Durnez, A., Elhai, M., Koumakis, E., Meyer, M., Payet, J., Fabreguet, I., Roure, F., Dougados, M. & Gossec, L. 2013. Fatigue in

- spondyloarthritis: a marker of disease activity. A cross-sectional study of 266 patients. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 31, 864-70.
25. Dagfinrud, H., Vollestad, N. K., Loge, J. H., Kvien, T. K. & Mengshoel, A. M. 2005. Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: A comparison with the general population and associations with clinical and self-reported measures. *Arthritis Rheum.*, 53, 5-11.
 26. Dagfinrud, H., Kjekken, I., Mowinckel, P., Hagen, K. B. & Kvien, T. K. 2005. Impact of functional impairment in ankylosing spondylitis: impairment, activity limitation, and participation restrictions. *J. Rheumatol.*, 32, 516-23.
 27. Ward, M. M., Reveille, J. D., Learch, T. J., Davis, J. C., Jr. & Weisman, M. H. 2008. Impact of ankylosing spondylitis on work and family life: comparisons with the US population. *Arthritis Rheum.*, 59, 497-503.
 28. Boonen, A., Chorus, A., Miedema, H., van der Heijde, D., Landewe, R., Schouten, H., van der Tempel, H. & van der Linden, S. 2001. Withdrawal from labour force due to work disability in patients with ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 60, 1033-9.
 29. Boonen, A., Chorus, A., Miedema, H., van der Heijde, D., van der Tempel, H. & van der Linden, S. 2001. Employment, work disability, and work days lost in patients with ankylosing spondylitis: a cross sectional study of Dutch patients. *Ann. Rheum. Dis.*, 60, 353-8.
 30. Bakland, G., Gran, J. T. & Nossent, J. C. 2011. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann. Rheum. Dis.*, 70, 1921-5.
 31. Ranganathan, V., Gracey, E., Brown, M. A., Inman, R. D. & Haroon, N. 2017. Pathogenesis of ankylosing spondylitis - recent advances and future directions. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 13, 359-67.
 32. Torgutalp, M. & Poddubnyy, D. 2019. IL-17 inhibition in axial spondyloarthritis: current and future perspectives. *Expert Opin. Biol. Ther.*, 19, 631-41.
 33. Chyuan, I. T. & Chen, J. Y. 2018. Role of Interleukin- (IL-) 17 in the Pathogenesis and Targeted Therapies in Spondyloarthropathies. *Mediators Inflamm.*, 2018, 2403935.
 34. Jandus, C., Bioley, G., Rivals, J. P., Dudler, J., Speiser, D. & Romero, P. 2008. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis Rheum.*, 58, 2307-17.
 35. Maksymowych, W. P. 2010. Disease modification in ankylosing spondylitis. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 6, 75-81.
 36. Mei, Y., Pan, F., Gao, J., Ge, R., Duan, Z., Zeng, Z., Liao, F., Xia, G., Wang, S., Xu, S., Xu, J., Zhang, L. & Ye, D. 2011. Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis. *Clin. Rheumatol.*, 30, 269-73.
 37. Reveille, J. D. 2011. The genetic basis of spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 70 Suppl 1, i44-50.
 38. Wendling, D., Cedoz, J. P., Racadot, E. & Dumoulin, G. 2007. Serum IL-17, BMP-7, and bone turnover markers in patients with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*, 74, 304-5.
 39. Paine, A. & Ritchlin, C. T. 2016. Targeting the interleukin-23/17 axis in axial spondyloarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 28, 359-67.
 40. Wendling, D., Prati, C., Chouk, M. & Verhoeven, F. 2019. Effects of anti-IL-23 and anti-IL-17: The hidden side of spondyloarthritis polymorphism? *Joint Bone Spine*.
 41. van der Heijde, D., Ramiro, S., Landewe, R., Baraliakos, X., Van den Bosch, F., Sepriano, A., Regel, A., Ciurea, A., Dagfinrud, H., Dougados, M., van Gaalen, F., Geher, P., van der Horst-Bruinsma, I., Inman, R. D., Jongkees, M., Kiltz, U., Kvien, T.

- K., Machado, P. M., Marzo-Ortega, H., Molto, A., Navarro-Compan, V., Ozgocmen, S., Pimentel-Santos, F. M., Reveille, J., Rudwaleit, M., Sieper, J., Sampaio-Barros, P., Wiek, D. & Braun, J. 2017. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 76, 978-91.
42. Poddubnyy, D. & Sieper, J. 2019. Current Unmet Needs in Spondyloarthritis. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 21, 43.
43. Strand, V. & Singh, J. A. 2017. Patient Burden of Axial Spondyloarthritis. *J. Clin. Rheumatol.*, 23, 383-91.
44. Deodhar, A., Strand, V., Conaghan, P. G., Sullivan, E., Blackburn, S., Tian, H., Gandhi, K., Jugl, S. M. & Alten, R. 2020. Unmet needs in ankylosing spondylitis patients receiving tumour necrosis factor inhibitor therapy; results from a large multinational real-world study. *BMC Rheumatol*, 4, 19.
45. Braun, J. & Sieper, J. 2009. Treatment of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 27, S146-7.
46. Sieper, J., Lenaerts, J., Wollenhaupt, J., Rudwaleit, M., Mazurov, V. I., Myasoutova, L., Park, S., Song, Y., Yao, R., Chitkara, D. & Vastesaeger, N. 2014. 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.*, 73, 101-7.
47. Zochling, J., Bohl-Bühler, M. H., Baraliakos, X., Feldtkeller, E. & Braun, J. 2006. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use in ankylosing spondylitis--a population-based survey. *Clin. Rheumatol.*, 25, 794-800.
48. Baraliakos, X., Kiltz, U., Peters, S., Appel, H., Dybowski, F., Igelmann, M., Kalthoff, L., Krause, D., Menne, H. J., Saracbası-Zender, E., Schmitz-Bortz, E., Vigneswaran, M. & Braun, J. 2017. Efficiency of treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs according to current recommendations in patients with radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 56, 95-102.
49. Haibel, H. & Specker, C. 2009. Disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 27, S159-63.
50. Dougados, M. & Baeten, D. 2011. Spondyloarthritis. *Lancet*, 377, 2127-37.
51. Dougados, M., van der Heijde, D., Sieper, J., Braun, J., Maksymowych, W. P., Citera, G., Miceli-Richard, C., Wei, J. C., Pedersen, R., Bonin, R., Rahman, M. U., Logeart, I., Wajdula, J., Koenig, A. S., Vlahos, B., Alvarez, D. & Bukowski, J. F. 2014. 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 & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 66, 2091-102.
52. Sepriano, A., Regel, A., van der Heijde, D., Braun, J., Baraliakos, X., Landewe, R., Van den Bosch, F., Falzon, L. & Ramiro, S. 2017. 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*, 3, e000396.
53. Sieper, J., van der Heijde, D., Dougados, M., Brown, L. S., Lavie, F. & Pangan, A. L. 2012. Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 71, 700-6.
54. Baraliakos, X., Listing, J., Rudwaleit, M., Brandt, J., Alten, R., Burmester, G., Gromnica-Ihle, E., Haibel, H., Schewe, S., Schneider, M., Sorensen, H., Zeidler, H., Visvanathan, S., Sieper, J. & Braun, J. 2007. Safety and efficacy of readministration of

- infliximab after longterm continuous therapy and withdrawal in patients with ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.*, 34, 510-5.
55. Landewe, R., Sieper, J., Mease, P., Inman, R. D., Lambert, R. G., Deodhar, A., Marzo-Ortega, H., Magrey, M., Kiltz, U., Wang, X., Li, M., Zhong, S., Mostafa, N. M., Lertratanakul, A., Pangan, A. L. & Anderson, J. K. 2018. Efficacy and safety of continuing versus withdrawing adalimumab therapy in maintaining remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (ABILITY-3): a multicentre, randomised, double-blind study. *Lancet*, 392, 134-44.
 56. Lie, E., van der Heijde, D., Uhlig, T., Mikkelsen, K., Rodevand, E., Koldingsnes, W., Kaufmann, C. & Kvien, T. K. 2011. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann. Rheum. Dis.*, 70, 157-63.
 57. Novartis Pharma GmbH 2019. Fachinformation. Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: 04.2020).
 58. Pavelka, K., Kivitz, A., Dokoupilova, E., Blanco, R., Maradiaga, M., Tahir, H., Pricop, L., Andersson, M., Readie, A. & Porter, B. 2017. Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, MEASURE 3. *Arthritis Res. Ther.*, 19, 285.
 59. Sieper, J., Deodhar, A., Marzo-Ortega, H., Aelion, J. A., Blanco, R., Jui-Cheng, T., Andersson, M., Porter, B. & Richards, H. B. 2017. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naive and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. *Ann. Rheum. Dis.*, 76, 571-92.
 60. Deodhar, A., Poddubnyy, D., Pacheco-Tena, C., Salvarani, C., Lespessailles, E., Rahman, P., Jarvinen, P., Sanchez-Burson, J., Gaffney, K., Lee, E. B., Krishnan, E., Santisteban, S., Li, X., Zhao, F., Carlier, H. & Reveille, J. D. 2019. 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 & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 71, 599-611.
 61. Dougados, M., Wei, J. C., Landewe, R., Sieper, J., Baraliakos, X., Van den Bosch, F., Maksymowych, W. P., Ermann, J., Walsh, J. A., Tomita, T., Deodhar, A., van der Heijde, D., Li, X., Zhao, F., Bertram, C. C., Gallo, G., Carlier, H. & Gensler, L. S. 2019. Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). *Ann. Rheum. Dis.*
 62. Toussirot, E. 2018. Ixekizumab: an anti- IL-17A monoclonal antibody for the treatment of psoriatic arthritis. *Expert Opin. Biol. Ther.*, 18, 101-7.
 63. van der Heijde, D., Cheng-Chung Wei, J., Dougados, M., Mease, P., Deodhar, A., Maksymowych, W. P., Van den Bosch, F., Sieper, J., Tomita, T., Landewe, R., Zhao, F., Krishnan, E., Adams, D. H., Pangallo, B. & Carlier, H. 2018. 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*, 392, 2441-51.
 64. Dougados et al. 2020. Correction: Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). *Ann. Rheum. Dis.*, 79, e75.
 65. LinkCare GmbH 2020. Claims data study on AxSpa patients in Germany.

66. Destatis (Statistisches Bundesamt) 2020. *Bevölkerungspyramide: Altersstruktur Deutschlands von 1950-2060* [Online]. Verfügbar unter: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2020&a=18,67&v=2&g> [Zugriff am 18.06.2020].
67. Bundesministerium für Gesundheit 2020. *KM 6-Statistik* [Online]. Verfügbar unter: www.gbe-bund.de [Zugriff am 18.06.2020].
68. Huscher, D., Thiele, K., Rudwaleit, M., Albrecht, K., Bischoff, S., Krause, A., Karberg, K., Wassenberg, S. & Zink, A. 2015. Trends in treatment and outcomes of ankylosing spondylitis in outpatient rheumatological care in Germany between 2000 and 2012. *RMD open*, 1.
69. Lilly Deutschland GmbH 2020. Technische Beschreibung der Berechnung der Patientenzahlen für Ixekizumab im Anwendungsgebiet axiale Spondyloarthritis.
70. Baraliakos, X. & Braun, J. 2015. Non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: what are the similarities and differences? *RMD open*, 1.
71. Deodhar, A. & Yu, D. 2017. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. *Semin. Arthritis Rheum.*, 47, 343–50.
72. Menegatti, S., Bianchi, E. & Rogge, L. 2019. Anti-TNF Therapy in Spondyloarthritis and Related Diseases, Impact on the Immune System and Prediction of Treatment Responses. *Front. Immunol.*, 10.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

In den nachfolgenden Abschnitten werden die Kosten einer Behandlung mit Ixekizumab und den ZVT anhand der Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch dargestellt. Zusätzlich werden die Kosten relevanter Zusatzleistungen für die GKV angegeben und daraus die Jahrestherapiekosten berechnet.

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

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln wird das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 77,00 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ zu Grunde gelegt [1].

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten

aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ixekizumab	Zielpopulation	Kontinuierlich: alle 4 Wochen (80 mg s.c.)	13	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab	Zielpopulation	Kontinuierlich: Alle 2 Wochen (40 mg s.c.)	26	1
Etanercept	Zielpopulation	Kontinuierlich: 1 x wöchentlich (50 mg s.c.)	52	1
Golimumab	Zielpopulation	Kontinuierlich: 1 x monatlich (50 mg s.c.)	12	1
Certolizumab Pegol	Zielpopulation	Kontinuierlich: alle 2 Wochen (200 mg s.c.)	26	1
Infliximab	Teilpopulation a1, a2	Kontinuierlich: alle 6-8 Wochen (5 mg/kg i.v.: 400 mg) ^b	6,5-8,7 ^a	1
Secukinumab	Teilpopulation a2	Kontinuierlich: 1 x monatlich (150 mg oder 300 mg s.c.)	12	1
<p>Abkürzungen: i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; s.c.: subkutan.</p> <p>a: Bei einem Behandlungsmodus von kontinuierlich alle 6 Wochen ergibt sich eine Anzahl an (52/6) Behandlungstagen pro Patient pro Jahr. Zur besseren Übersicht wird im Folgenden (52/6) als 8,7 dargestellt, jedoch wird die genaue Zahl von (52/6) den weiteren Berechnungen zu Grunde gelegt.</p> <p>b: Für den Verbrauch und die Kostendarstellung wurde ein(e) gerundete(r) Verbrauch/Tagesdosis von 400 mg angesetzt.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Ixekizumab

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.

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.

Die empfohlene Dosis in der Erhaltungstherapie beträgt 80 mg alle vier Wochen [2].

Adalimumab

Ankylosierende Spondylitis (AS): Adalimumab ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben.

Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS: Adalimumab 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.

Die empfohlene Dosis beträgt 40 mg Adalimumab jede zweite Woche [3], Stand Mai 2019).

Etanercept

Morbus Bechterew (ankylosierende Spondylitis [AS]): Etanercept ist indiziert zur Behandlung des schweren aktiven Morbus Bechterew bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine konventionelle Behandlung angesprochen haben.

Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis: Etanercept ist angezeigt zur 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.

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal wöchentlich 25 mg oder einmal wöchentlich 50 mg Etanercept. Für die Kostendarstellung wird nur die Gabe von 50 mg Etanercept einmal wöchentlich berücksichtigt, da zwischen beiden Dosierungsschemata kein Kostenunterschied vorhanden ist ([4], Stand November 2019).

Golimumab

Ankylosierende Spondylitis (AS): Golimumab ist angezeigt zur Behandlung der schweren, aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA): Golimumab 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.

Die empfohlene Dosis von Golimumab in den Indikationen ankylosierende Spondylitis oder nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis beträgt 50 mg einmal im Monat. Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg kann alternativ 100 mg gegeben werden ([5], Stand April 2019). Die Dosierungsempfehlung für Patienten mit einem Körpergewicht > 100 kg wird für die Kostendarstellung nicht berücksichtigt, da auf ein durchschnittliches Körpergewicht der deutschen Bevölkerung (≥ 18 Jahre) von 77,00 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“ abgestellt wird [1].

Certolizumab Pegol

Certolizumab Pegol ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer, aktiver axialer Spondyloarthritis, einschließlich:

Ankylosierende Spondylitis (AS) (auch radiographische axiale Spondyloarthritis genannt): Erwachsene mit schwerer, aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs) angesprochen haben oder die eine Intoleranz gegenüber NSAIDs besitzen.

Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS (auch nicht-radiographische axiale Spondyloarthritis genannt): 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.

Nach Erhalt der Anfangsdosis beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis von Cimzia bei erwachsenen Patienten mit axialer Spondyloarthritis 200 mg alle 2 Wochen oder 400 mg alle 4 Wochen ([6], Stand Juni 2019). Für die Kostendarstellung wird nur die Gabe von 200 mg Certolizumab Pegol alle 2 Wochen berücksichtigt, da zwischen beiden Dosierungsschemata kein Kostenunterschied besteht.

Infliximab

Infliximab ist indiziert zur Behandlung der schwerwiegenden, aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

Infliximab wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert, wobei laut Fachinformation eine Tagesdosis von 5 mg/kg empfohlen wird. Daher ergibt sich eine Tagesdosis von 385 mg bei einem durchschnittlichen Körpergewicht in der deutschen Bevölkerung (≥ 18 Jahre) von 77,00 kg [1]. Für den Verbrauch und die Kostendarstellung wurde ein(e) gerundete(r) Verbrauch/Tagesdosis von 400 mg angesetzt. Eine Dosis von 5 mg/kg wird in der Erhaltungstherapie als intravenöse Infusion (i.v.) alle sechs bis acht Wochen verabreicht ([7], September 2019).

Secukinumab

Ankylosierende Spondylitis (AS; Morbus Bechterew, röntgenologische axiale Spondyloarthritis): Secukinumab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA): Secukinumab 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.

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg als subkutane Injektion mit Startdosen in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, gefolgt von monatlichen Erhaltungsdosen.

In der Indikation Ankylosierende Spondylitis kann die Dosis basierend auf dem klinischen Ansprechen auf 300 mg pro Monat erhöht werden. Jede 300 mg Dosis wird in Form von zwei subkutanen Injektionen zu je 150 mg verabreicht ([8], Stand April 2020).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ixekizumab	Zielpopulation	Kontinuierlich: alle 4 Wochen (80 mg s.c.)	13
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Adalimumab	Zielpopulation	Kontinuierlich: alle 2 Wochen 40 mg s.c.)	26
Etanercept	Zielpopulation	Kontinuierlich: 1 x wöchentlich (50 mg s.c.)	52
Golimumab	Zielpopulation	Kontinuierlich: 1 x monatlich (50 mg s.c.)	12
Certolizumab Pegol	Zielpopulation	Kontinuierlich: alle 2 Wochen (200 mg s.c.)	26
Infliximab	Teilpopulation a1, a2	Kontinuierlich: alle 6–8 Wochen (400 mg i.v.) ^b	6,5-8,7 ^a
Secukinumab	Teilpopulation a2	Kontinuierlich: 1 x monatlich (150 mg oder 300 mg s.c.)	12
<p>Abkürzungen: i.v.: intravenös; mg: Milligramm; s.c.: subkutan.</p> <p>Angaben zum Behandlungsmodus beziehen sich ausschließlich auf die Erhaltungstherapie.</p> <p>a: Bei einem Behandlungsmodus von kontinuierlich alle 6 Wochen ergibt sich eine Anzahl an (52/6) Behandlungstagen pro Patient pro Jahr. Zur besseren Übersicht wird im Folgenden (52/6) als 8,7 dargestellt, jedoch wird die genaue Zahl von (52/6) den weiteren Berechnungen zu Grunde gelegt.</p> <p>b: Für den Verbrauch und die Kostendarstellung wurde ein(e) gerundete(r) Verbrauch/Tagesdosis von 400 mg angesetzt.</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie

ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ixekizumab	Zielpopulation	13	80 mg s.c.	1.040 mg (13 x 80 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab	Zielpopulation	26	40 mg s.c.	1.040 mg (26 x 40 mg)
Etanercept	Zielpopulation	52	50 mg s.c.	2.600 mg (52 x 50 mg)
Golimumab	Zielpopulation	12	50 mg s.c.	600 mg (12 x 50 mg)
Certolizumab Pegol	Zielpopulation	26	200 mg s.c.	5.200 mg (26 x 200 mg)
Infliximab ^{a, b}	Teilpopulation a1, a2	6,5-8,7 ^c	400 mg i.v.	2.600 mg-3.480 mg (6,5 x 400 mg) (8,7 ^c x 400 mg)
Secukinumab ^d	Teilpopulation a2	12	150 mg oder 300 mg s.c.	1.800 mg oder 3.600 mg (12 x 150 mg) (12 x 300 mg)
<p>Abkürzungen: i.v.: intravenös; mg: Milligramm; s.c.: subkutan.</p> <p>^a: Die Spanne umfasst den Jahresverbrauch für eine Therapie mit Infliximab in der empfohlenen, regelmäßigen Anwendung alle 6 bis 8 Wochen.</p> <p>^b: Es wurde ein(e) gerundete(r) Verbrauch/Tagesdosis von 400 mg angesetzt.</p> <p>^c: Bei einem Behandlungsmodus von kontinuierlich alle 6 Wochen ergibt sich eine Anzahl an (52/6) Behandlungstagen pro Patient pro Jahr. Zur besseren Übersicht wird im Folgenden (52/6) als 8,7 dargestellt, jedoch wird die genaue Zahl von (52/6) den weiteren Berechnungen zu Grunde gelegt.</p> <p>^d: Die Angabe umfasst den Jahresverbrauch für eine Therapie mit Secukinumab in der regelmäßigen Dosierung von 150 mg oder 300 mg.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zur Berechnung der benötigten Gesamtwirkstoffmenge pro Patient und Jahr wurde die Anzahl der Behandlungstage mit der verabreichten Wirkstoffmenge pro Gabe/Behandlungstag multipliziert.

Für Infliximab wurde zur Berechnung der Gesamtwirkstoffmenge von einem durchschnittlichen Körpergewicht in der deutschen Bevölkerung (≥ 18 Jahre) von 77,00 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik Mikrozensus 2017, ausgegangen [1]. Für den Verbrauch und die Kostendarstellung wurde ein(e) gerundete(r) Verbrauch/Tagesdosis von 400 mg angesetzt.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ixekizumab	80 mg: 4.070,46 €(3 Stk, N3)	4.068,69 €[1,77 €]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Adalimumab	40 mg: 2.733,97 €(6 Stk, N3) - 5.190,32 € (6 Stk, N3)	2.575,30 €[1,77 €, 156,90 €]– 4.887,74 €[1,77 €, 300,81 €]
Etanercept ^d	50 mg: 4.124,74 €(12 Stk, N3)	3.782,43 €[1,77 €, 340,54 €]
Golimumab	50 mg: 5.419,57 €(3 Stk, N2)	5.103,56 €[1,77 €, 314,24 €]
Certolizumab Pegol	200 mg: 4.706,13 €(6 Stk, N2)	4.431,92 €[1,77 €, 272,44 €]
Infliximab ^c	100 mg: 3.402,30 €(5 Stk, N2)	3.120,45 €[1,77 €, 280,08 €]
Secukinumab	150 mg: 5.043,07 €(6 Stk)	5.041,30 €[1,77 €]
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; N2: mittlere Packungsgröße; N3: große Packungsgröße; Stk: Stück. ^a : Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 EUR). ^b : Herstellerrabatt nach § 130a SGB V. ^c : Aufgrund der geplanten Festbetragsgruppe für TNFi wird die Preisspanne zwischen Original und Biosimilar angeben. ^d : Festbetrag.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Preise und Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels und der jeweiligen ZVT wurden der Lauer-Taxe online (Stand 01.07.2020; MwSt 16%) entnommen [9].

Die angegebenen Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 SGB V in Höhe von 1,77 € sowie den Herstellerabschlag nach § 130a SGB V.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ixekizumab	Zielpopulation	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme	1 x vor Therapie	Eventualposition

Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Certolizumab Pegol	Zielpopulation (Teilpopulation a1, a2 und b)	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax- Aufnahme	1 x vor Therapie	1
		Test auf HBV-Infektion	1 x vor Therapie	1
		Virale Hepatitis Serologie	1 x vor Therapie	1
Infliximab	Teilpopulation a1, a2	Herstellung parenteraler Lsg. mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro Behandlung	6,5–8,7 ^a
		Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax- Aufnahme	1 x vor Therapie	1
		Test auf HBV-Infektion (vor der Behandlung)	1 x vor Therapie	1
		Virale Hepatitis Serologie	1 x vor Therapie	1
Secukinumab	Teilpopulation a2	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax- Aufnahme	1 x vor Therapie	Eventualposition
Abkürzungen: HBV: Hepatitis B Virus; inkl.: inklusive; Lsg.: Lösung.				
^a : Bei einem Behandlungsmodus von kontinuierlich alle 6 Wochen ergibt sich eine Anzahl an (52/6) Behandlungstagen pro Patient pro Jahr. Zur besseren Übersicht wird im Folgenden (52/6) als 8,7 dargestellt, jedoch wird die genaue Zahl von (52/6) den weiteren Berechnungen zu Grunde gelegt.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen von Ixekizumab und den jeweiligen ZVT entnommen. Für alle Therapien wird von einem kontinuierlichen Behandlungsmodus ausgegangen.

Ixekizumab

Bei einer Therapie mit Ixekizumab ist laut Fachinformation bei Patienten mit latenter Tuberkulose vor Beginn einer Behandlung eine Anti-Tuberkulose-Therapie in Erwägung zu ziehen ([2], Stand Juni 2020). Ein Test auf aktive und latente Tuberkulose sollte demnach bei Verdacht auf Tuberkulose vor Beginn der Behandlung durchgeführt werden. Diese Leistung wird jedoch nur als Eventualposition aufgelistet und nicht in der Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

Adalimumab

Bei einer Therapie mit Adalimumab müssen alle Patienten laut Fachinformation im Hinblick auf Infektionen, vor, während (einmal pro Quartal) und nach der Behandlung, engmaschig überwacht werden. Zudem müssen Patienten vor Beginn der Behandlung sowohl auf aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen untersucht werden. Geeignete Screening-Tests wie ein Tuberkulin-Hauttest und eine Röntgen-Thorax-Aufnahme sollten dafür bei allen Patienten durchgeführt werden.

Des Weiteren müssen Patienten vor Beginn der Therapie mit Adalimumab auf eine Hepatitis-B (HBV)-Infektion untersucht werden ([3], Stand Mai 2019).

Etanercept

Bei einer Behandlung mit Etanercept müssen alle Patienten laut Fachinformation vor Behandlungsbeginn sowohl auf eine aktive als auch inaktive („latente“) Tuberkulose hin untersucht werden. Dies schließt eine gründliche Anamnese bezüglich Tuberkulosevorerkrankungen und möglichen Tuberkulosekontakten ein. Entsprechende Voruntersuchungen wie Tuberkulin-Hauttests und Röntgen-Thorax-Aufnahmen sollen durchgeführt werden

Des Weiteren müssen Patienten vor Einleitung der Therapie auf eine HBV-Infektion hin getestet werden ([4], Stand November 2019).

Golimumab

Vor Beginn der Behandlung müssen alle Patienten insbesondere auf aktive und inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen untersucht werden. Geeignete Screening-Tests wie ein Tuberkulin-Hauttest und eine Röntgen-Thorax-Aufnahme sollten dafür bei allen Patienten vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden.

Des Weiteren müssen Patienten vor Beginn der Therapie mit Golimumab auf eine HBV-Infektion untersucht werden ([5], Stand April 2019).

Certolizumab Pegol

Vor Beginn einer Behandlung mit Certolizumab Pegol müssen alle Patienten auf das Vorliegen einer aktiven oder auch inaktiven („latenten“) Tuberkuloseinfektion untersucht werden. Diese Untersuchung sollte eine detaillierte Anamnese mit einer persönlichen Tuberkulose-Krankengeschichte oder möglichen vorherigen Kontakten mit Patienten mit aktiver

Tuberkulose und vorheriger und/oder aktueller Begleittherapie mit Immunsuppressiva umfassen. Geeignete Screening-Untersuchungen, z.B. Tuberkulin-Hauttest und Röntgen-Thorax-Aufnahme, sind bei allen Patienten durchzuführen.

Die Patienten sind auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Certolizumab Pegol eingeleitet wird ([6], Stand Juni 2019).

Infliximab

Laut Fachinformation ist Infliximab i.v. über einen Zeitraum von 2 Stunden zu verabreichen ([7], Stand September 2019). Die Herstellung einer parenteralen Infliximab-Lösung erfolgt vor jeder Behandlung durch die Apotheke und wird über die sogenannte Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung)) abgerechnet. Die anfallenden Kosten zur Herstellung und Verabreichung einer Infusion fallen während der Erhaltungsphase 6,5-8,7-mal pro Jahr an.

Bevor mit der Behandlung begonnen wird, müssen alle Patienten hinsichtlich einer aktiven oder inaktiven („latenten“) Tuberkulose untersucht werden. Dazu müssen geeignete Untersuchungen, d.h. ein Tuberkulin-Hauttest und eine Röntgen-Thorax-Aufnahme durchgeführt werden.

Zudem sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Infliximab eingeleitet wird ([7], Stand September 2019).

Secukinumab

Bei einer Therapie mit Secukinumab ist laut Fachinformation bei Patienten mit latenter Tuberkulose vor Beginn einer Behandlung eine Anti-Tuberkulose-Therapie in Betracht zu ziehen. Diese Behandlung ist jedoch nur eine Eventualposition und wird nicht in der Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt ([8], Stand April 2020).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Test auf latente und aktive Tuberkulose: Quantitative Bestimmung einer in-vitro IFN- γ Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (Tuberkulin-Hauttest) (EBM: 32670)	58,00
Röntgenübersichtsaufnahme der Brustorgane, 2 Ebenen (EBM: 34241)	16,04 (146 Punkte)
Test auf HBV-Infektion (vor der Behandlung): HBV-DNA (EBM: 32823)	89,50
Virale Hepatitis Serologie: HBs-Antigen (EBM: 32781) anti-HBs-Antikörper (EBM: 32617) anti-HBc-Antikörper (EBM: 32614)	5,50 5,50 5,90
Herstellung parenteraler Lsg. mit monoklonalem Antikörper	71,00
Abkürzungen: EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; HBc: Hepatitis B Core-Antigen; HBs: Hepatitis B Surface-Antigen; HBV: Hepatitis B-Virus; IFN: Interferon; Lsg.: Lösung.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapien im Anwendungsgebiet entnommen. Die Kostenangaben ergeben sich aus dem EBM (Fassung vom 01. April 2020) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung [10].

Für die Berechnung der Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (z.B. Infliximab) wurde die Anlage 3 (Änderungsfassung mit Wirkung zum 01. März 2020) des Vertrags über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelverordnung) herangezogen [11].

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ixekizumab	Zielpopulation	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest (EBM: 32670) und Röntgen-Thorax-Aufnahme (EBM: 34241)	(Eventualposition 58 + 16,04)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Certolizumab Pegol	Zielpopulation (Teilpopulation a1, a2 und b)	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest (EBM: 32670) und Röntgen-Thorax-Aufnahme (EBM: 34241)	58,00 + 16,04
		HBV-DNA (EBM 32823)	89,50
		HBs-Antigen (EBM 32781)	5,50
		anti-HBs-Antikörper (EBM 32617)	5,50
		anti-HBc-Antikörper (EBM 32614)	5,90
Infliximab	Teilpopulation a1, a2	Herstellung parenteraler Lsg. mit monoklonalen Antikörpern	71,00 (6,5–8,7 ^a x pro Jahr)
		Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest (EBM: 32670) und Röntgen-Thorax-Aufnahme (EBM: 34241)	58,00 + 16,04
		HBV-DNA (EBM 32823)	89,50
		HBs-Antigen (EBM 32781)	5,50
		anti-HBs-Antikörper (EBM 32617)	5,50
		anti-HBc-Antikörper (EBM 32614)	5,90

Secukinumab	Teilpopulation a2	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest (EBM: 32670) und Röntgen-Thorax-Aufnahme (EBM: 34241)	(Eventualposition 58 + 16,04)
<p>Abkürzungen: DNA: Deoxyribonucleic Acid; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBc: Hepatitis B Core-Antigen; HBs: Hepatitis B Surface-Antigen; HBV: Hepatitis B Virus; Lsg: Lösung.</p> <p>a: Bei einem Behandlungsmodus von kontinuierlich alle 6 Wochen ergibt sich eine Anzahl an (52/6) Behandlungstagen pro Patient pro Jahr. Zur besseren Übersicht wird im Folgenden (52/6) als 8,7 dargestellt, jedoch wird die genaue Zahl von (52/6) den weiteren Berechnungen zu Grunde gelegt.</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Eine detaillierte Beschreibung der Kostenberechnungen ist im entsprechenden Excel-Modell hinterlegt [12].

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ixekizumab	Zielpopulation	17.630,99 € (18.087,16 €) ^c	-	-	17.630,99 € (18.087,16 €) ^c
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab	Zielpopulation	11.159,63 € 21.180,21 € ^a (11.466,09 € - 21.761,87 €) ^c	180,44 €	-	11.340,07 € 21.360,65 € ^a (11.646,53 € - 21.942,31 €) ^c
Etanercept	Zielpopulation	16.390,53 € (16.852,77 €) ^c	180,44 €	-	16.570,97 € (17.033,21 €) ^c
Golimumab	Zielpopulation	20.414,24 € (20.688,36 €) ^c	180,44 €	-	20.594,68 € (20.868,80 €) ^c
Certolizumab Pegol	Zielpopulation	19.204,99 € (19.463,30 €) ^c	180,44 €	-	19.385,43 € (19.643,74 €) ^c
Infliximab	Teilpopulation a1, a2	16.226,34 € 21.843,15 € (16.683,89 € 22.459,08 €) ^c	180,44 €	461,50 € -615,33 €	16.868,28 € 22.638,92 € (17.325,83 € 23.254,85 €) ^c
Secukinumab	Teilpopulation a2	10.082,60 € 20.165,20 € (10.343,44 € 20.686,88 €) ^c	-	-	10.082,60 € 20.165,20 € (10.343,44 € 20.686,88 €) ^c
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.					
^a : Aufgrund der geplanten Festbetragsgruppe für TNFi wird die Preisspanne zwischen Original und Biosimilar angegeben					
^b : Bei einem Behandlungsmodus von kontinuierlich alle 6 Wochen ergibt sich eine Anzahl an (52/6) Behandlungstagen pro Patient pro Jahr. Zur besseren Übersicht wird im Folgenden (52/6) als 8,7 dargestellt, jedoch wird die genaue Zahl von (52/6) den weiteren Berechnungen zu Grunde gelegt.					
^c : MwSt 19%; Stand Lauer-Taxe 01.06.2020.					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten

sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund der in Abschnitt 3.2.2 beschriebenen Therapieoptionen im Bereich der axSpA und in den vergangenen Jahren erfolgten und in naher und mittelfristiger Zukunft zu erwartenden Markteintritten sind Versorgungsanteile für Ixekizumab in den nächsten fünf Jahren nicht valide schätzbar. Es ist davon auszugehen, dass die Anzahl der in der Realität in den Teilpopulationen a1, a2 und b mit Ixekizumab behandelten Patienten kleiner ist als die zuvor berechnete Größe der Zielpopulation.

Im Anwendungsgebiet stehen den Ärzten die seit mehreren Jahren zugelassenen Biologika Etanercept, Infliximab, Adalimumab, Golimumab und Certolizumab Pegol sowie Secukinumab zur Verfügung, die eine realistische Abschätzung der Marktdurchdringung zusätzlich erschwert.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es kann nicht valide geschätzt werden, welche Änderungen sich in den Jahrestherapiekosten ergeben werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an

die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Abschnitt 3.3.1:

Für die Bestimmung der Behandlungsdauer wurden die Angaben aus den Fachinformationen herangezogen.

Abschnitt 3.3.2:

Die Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die jeweilige ZVT wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen.

Abschnitt 3.3.3:

Die Berechnung der Kosten für das zu bewertende Arzneimittel beruht auf:

- dem Herstellerabgabepreis für Ixekizumab, der vom pU zur Verfügung gestellt wurde,
- und den Rabatten gemäß der §§ 130 und 130 a SGB V.

Die Berechnung der Kosten für die jeweilige ZVT beruht auf:

- den Herstellerabgabepreisen und Apothekeneinkaufspreisen, die der Lauer-Taxe entnommen wurden,
- und den Rabatten gemäß der §§ 130 und 130 a SGB V.

Der Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die jeweilige ZVT wurde ausgehend von den Fachinformationen ermittelt.

Abschnitt 3.3.4:

Die Angaben zu zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen wurden aus den jeweiligen Fachinformationen von Ixekizumab und der jeweiligen ZVT abgeleitet.

Aktuelle Preisinformationen wurden in der Lauer-Taxe (Zugriff am 01.07.2020 bzw. für MwSt 19%: 01.06.2020) und im EBM-Katalog (Zugriff am 03.06.2020) recherchiert.

Abschnitt 3.3.5:

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurden die Angaben aus den jeweiligen Fachinformationen zu Grunde gelegt, sowie die Angaben zu Kosten aus der Lauer-Taxe und zu berücksichtigenden Rabatten (gemäß § 130a Abs. 1 SGB V (14. SGB V-Änderungsgesetz)).

Abschnitt 3.3.6:

Es wurden keine Angaben zu den Versorgungsanteilen gemacht.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Destatis (Gesundheitsberichterstattung des Bundes) 2017. *Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht.* [Online]. Verfügbar unter: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=68114492&nummer=223&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=62253396 [Zugriff am 18.06.2020].
2. Eli Lilly Nederland B. V. 2020. Fachinformation Taltz® (Stand: 06.2020)
3. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG 2019. Fachinformation. Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 11.2019).
4. PFIZER PHARMA GmbH 2019. Fachinformation. Enbrel® 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigen (Stand: 11.2019).
5. MSD SHARP & DOHME GmbH 2019. Fachinformation. Simponi® 50 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Stand: 04.2019).
6. UCB Pharma GmbH 2019. Fachinformation. Cimzia® 200 mg Injektionslösung in einem Fertigen (Stand: 06.2019).
7. MSD SHARP & DOHME GmbH 2019. Fachinformation. REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 09.2019).
8. Novartis Pharma GmbH 2019. Fachinformation. Cosentyx® 150 mg Injektionslösung in einem Fertigen (Stand: 04.2020).
9. LAUER-FISCHER GmbH 2020. *Lauer-Taxe Online 4.0.* [Online]. Verfügbar unter: <https://webapo-info.lauer-fischer.de/LTO40.160101/taxe> [Zugriff am 01.07.2020].
10. Kassenärztliche Bundesvereinigung 2020. *Online-Version des EBM* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php> [Zugriff am 03.06.2020].
11. GKV Spitzenverband 2020. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen (Stand 1. März 2020).
12. Lilly Deutschland GmbH 2020. Technische Beschreibung der Kostenberechnung für Ixekizumab im Anwendungsgebiet axiale Spondyloarthritis (Stand der Lauer-Taxe 01.07.2020).

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformation von Ixekizumab entnommen ([1], Stand Juni 2020).

Dosierung und Art der Anwendung

Ixekizumab ist für die Anwendung unter der Anleitung und Aufsicht eines Arztes vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der Erkrankungen Erfahrung hat, für die Ixekizumab angezeigt ist.

Die empfohlene Dosis im vorliegenden Anwendungsgebiet beträgt 160 mg (zwei 80 mg Injektionen) mittels subkutaner Injektion in Woche 0, gefolgt von 80 mg alle vier Wochen.

Bei Patienten, die nach 16 bis 20 Wochen nicht auf die Behandlung 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.

Ältere Patienten (ab 65 Jahre)

Für ältere Patienten ab 65 Jahre ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur eingeschränkte Informationen für Personen ab 75 Jahre vor.

Patienten mit eingeschränkter Leber und Nierenfunktion

Ixekizumab wurde in diesen Patientenpopulationen nicht untersucht. Es können daher keine Dosisempfehlungen gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Ein relevanter klinischer Nutzen von Ixekizumab für die Behandlung von pädiatrischen Patienten ist nur für die Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 6 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 25 kg erwiesen.

Art der Anwendung

Ixekizumab wird als subkutane Injektion verabreicht. Die Injektionsstellen sollten abgewechselt werden. Die Lösung (Spritze)/ der Pen darf nicht geschüttelt werden.

Nach einer entsprechenden Schulung zur subkutanen Injektionstechnik können sich Patienten Ixekizumab selbst injizieren, wenn ein Arzt dies als angebracht empfindet. Der Arzt sollte jedoch angemessene Nachkontrollen der Patienten sicherstellen.

Gegenanzeigen

Schwerwiegende Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Klinisch relevante aktive Infektionen (siehe auch folgender Abschnitt).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Rückverfolgbarkeit***

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infektionen

Die Behandlung mit Ixekizumab führt zu einer erhöhten Infektionsrate, wie etwa Infektionen der oberen Atemwege, orale Candidose, Konjunktivitis und Tinea-Infektionen.

Ixekizumab sollte mit Vorsicht bei Patienten mit klinisch relevanten chronischen Infektionen oder einer Vorgeschichte mit wiederkehrenden Infektionen mit Vorsicht angewendet werden. Patienten sollten angewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Infektion hindeuten. Sollte sich eine solche Infektion entwickeln, ist der Patient sorgfältig zu überwachen. Die Behandlung mit Ixekizumab ist zu unterbrechen, falls der Patient auf eine Standardtherapie nicht anspricht oder falls die Infektion schwerwiegend wird. Ixekizumab sollte nicht erneut verabreicht werden, bis die Infektion ausgeheilt ist.

Ixekizumab darf Patienten mit aktiver Tuberkulose nicht verabreicht werden. Bei Patienten mit latenter Tuberkulose sollte vor Behandlungsbeginn mit Ixekizumab eine Anti-Tuberkulose-Therapie in Erwägung gezogen werden.

Überempfindlichkeit

Es wurden schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich einiger Fälle von Anaphylaxie, Angioödem, Urtikaria und, in seltenen Fällen, späte (10–14 Tage nach der Injektion) schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich ausgedehnter Urtikaria, Dyspnoe und hoher Antikörpertiter, berichtet. Falls eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, sollte die Verabreichung von Ixekizumab sofort unterbrochen und eine geeignete Therapie begonnen werden.

Entzündliche Darmerkrankungen (einschließlich Morbus Crohn und Colitis ulcerosa)

Es wurden Fälle einer Neuerkrankung oder einer Exazerbation von entzündlichen Darmerkrankungen mit Ixekizumab berichtet. Ixekizumab wird für Patienten mit einer entzündlichen Darmerkrankung nicht empfohlen. Wenn ein Patient Anzeichen und Symptome einer entzündlichen Darmerkrankung oder eine Exazerbation einer bereits existierenden entzündlichen Darmerkrankung entwickelt, sollte Ixekizumab abgesetzt und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Impfungen

Ixekizumab sollte nicht gleichzeitig mit Lebendimpfstoffen angewendet werden. Es liegen keine Daten zum Ansprechen auf Lebendimpfstoffe vor. Zum Ansprechen auf inaktivierte Impfstoffe stehen unzureichende Daten zur Verfügung.

Sonstige Bestandteile

Das Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 80 mg Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In populationspharmakokinetischen Analysen wurde die Arzneimittel-Clearance von Ixekizumab nicht durch die gleichzeitige Verabreichung von oralen Kortikosteroiden, NSAR, Sulfasalazin oder Methotrexat beeinflusst.

Eine Wechselwirkungsstudie hat gezeigt, dass die gleichzeitige Gabe von Ixekizumab und Arzneimitteln, die Substrate für Cytochrom-P450 sind, keine klinisch signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik dieser Arzneimittel hat.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Frauen im gebärfähigen Alter***

Frauen im gebärfähigen Alter sollen während und für mindestens zehn Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen nur eingeschränkte Daten zur Anwendung von Ixekizumab bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien zeigen keine direkt oder indirekt schädlichen Wirkungen in Hinblick auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung. Als Vorsichtsmaßnahme soll die Anwendung von Ixekizumab während der Schwangerschaft möglichst vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ixekizumab in die Muttermilch übergeht oder nach oraler Aufnahme systemisch resorbiert wird. Ixekizumab wurde jedoch in niedrigen Dosen in die Milch von Langschwanzmakaken ausgeschieden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob entweder das Stillen oder die Behandlung mit Ixekizumab zu unterbrechen ist. Dabei ist

sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Die Wirkung von Ixekizumab auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien zeigen keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ixekizumab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Überdosierung

In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu 180 mg subkutan ohne dosislimitierende Toxizität verabreicht. In den klinischen Studien wurde von Überdosierungen von bis zu 240 mg subkutan als Einzelgabe ohne schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet. Im Falle einer Überdosierung wird zu einer Überwachung des Patienten auf Zeichen oder Symptome von unerwünschten Wirkungen sowie zur sofortigen Einleitung einer geeigneten symptomatischen Behandlung geraten.

Pharmazeutische Angaben

Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 2 Jahre.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ixekizumab ist im Kühlschrank zu lagern (2°C-8°C) und nicht einzufrieren.

Es ist in der Originalverpackung aufzubewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Ixekizumab kann ungekühlt bis zu 5 Tage bei einer Temperatur bis zu maximal 30°C gelagert werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Handhabung

Die Bedienungsanleitung der Fertigspritze bzw. des Fertigpens, die der Packung beigelegt ist, muss sorgfältig befolgt werden.

Die Fertigspritze bzw. der Fertigpen sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Die Injektionslösung mit Ixekizumab darf nicht verwendet werden, wenn Partikel sichtbar sind oder wenn die Lösung trübe und/oder deutlich braun ist.

Nach einem Einfrieren darf Ixekizumab nicht mehr verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend, da für keine Patientengruppe ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht wird.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In Annex II B der europäischen Zulassungstexte werden folgende Angaben gemacht [2]:

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Ixekizumab ist ein Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt (Informative Texte, Annex IIB [2]).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von Periodic Safety Update Reports (PSUR) für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Abs. 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (European Union Reference Dates; EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt (Informative Texte, Annex IIC [2]).

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder, MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend, da für keine Patientengruppe ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht wird.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In Annex II D der europäischen Zulassungstexte werden folgende Angaben gemacht [2]:

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

Der MAH führt die notwendigen, im vereinbarten Risk-Management-Plan (RMP) [3] beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch (Informative Texte, Annex IID [2]).

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung) [2].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend, da für keine Patientengruppe ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht wird.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der RMP ist Bestandteil der Zulassungsunterlagen. Für die wichtigsten ermittelten Sicherheitsbedenken bei der Anwendung von Ixekizumab sieht der RMP Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung vor sowie eine Kennzeichnung in den entsprechenden Abschnitten der Fachinformation (Summary of Product Characteristics, SmPC) [2].

Eine Zusammenfassung der geplanten Maßnahmen zur Risikominimierung ist in Tabelle 3-18 dargestellt.

Tabelle 3-18: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung [3]

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn und ulzerative Colitis)	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.4 und 4.8)	Pharmakovigilanz-Aktivitäten im Rahmen klinischer Studien sowie Nutzung spezifischer Nachbeobachtungsbögen
Schwerwiegende Infektionen	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.8)	Pharmakovigilanz-Aktivitäten im Rahmen klinischer Studien sowie Nutzung spezifischer Nachbeobachtungsbögen
Schwere zerebrokardiovaskuläre Komplikationen ^a	Keine	Pharmakovigilanz-Aktivitäten im Rahmen klinischer Studien sowie Nutzung spezifischer Nachbeobachtungsbögen
Maligne Tumorerkrankungen ^a	Keine	Pharmakovigilanz-Aktivitäten im Rahmen klinischer Studien sowie Nutzung spezifischer Nachbeobachtungsbögen
Langzeit-Sicherheit bei Erwachsenen (wie seltene Ereignisse und/oder Ereignisse mit einer langen Latenzzeit)	Keine	Pharmakovigilanz-Aktivitäten im Rahmen klinischer Studien sowie Nutzung spezifischer Nachbeobachtungsbögen
Schwangerschaft und Stillzeit	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.6)	Pharmakovigilanz-Aktivitäten im Rahmen klinischer Studien sowie Nutzung spezifischer Nachbeobachtungsbögen

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzliche Aktivitäten zur Risikominimierung
Ältere Patienten (≥ 75 Jahre)	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 5.2)	Pharmakovigilanz-Aktivitäten im Rahmen klinischer Studien
Langzeitsicherheit bei Kindern und Jugendlichen	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitt 4.2)	Pharmakovigilanz-Aktivitäten im Rahmen klinischer Studien
Patienten mit aktiven Infektionen	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.3 und 4.4)	Keine
Immunantwort auf Lebendimpfstoffe	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung durch routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und durch entsprechende Kennzeichnung in der SmPC (Abschnitte 4.4 und 5.1)	Keine
Abkürzungen: SmPC: Summary of Product Characteristics. ^a : Nur für erwachsene Patienten		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend, da für keine Patientengruppe ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht wird.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es liegen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung als die zuvor genannten vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend, da für keine Patientengruppe ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht wird.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben für Abschnitt 3.4 wurden der Fachinformation, den informativen Texten (SmPC) und dem RMP zu Ixekizumab entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland B. V. 2020. Fachinformation Taltz® (Stand: 06.2020)
2. European Medicines Agency 2020. Summary of Product Characteristics - Ixekizumab (Stand: 06.2020)
3. Eli Lilly and Company 2020. EU Risk Management Plan (Version 7.2)

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Test auf latente und aktive Tuberkulose (vor der Behandlung), inkl. Tuberkulin-Hauttest (EBM: 32670) und Röntgen-Thorax-Aufnahme (EBM: 34241)	Bei Patienten mit latenter Tuberkulose vor Beginn einer Behandlung eine Anti-Tuberkulose-Therapie in Erwägung zu ziehen (Abschnitt 4.4).	Nein
Abkürzungen: EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Juni 2020

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung

erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Die genannten Leistungen sind im aktuell gültigen EBM abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

EBM (Fassung vom 01. April 2020) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung [1].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Kassenärztliche Bundesvereinigung 2020. *Online-Version des EBM* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php> [Zugriff am 03.06.2020].