

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bimekizumab (Bimzelx®)

UCB Pharma GmbH

Modul 3 D

Erwachsene Patienten mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, nachgewiesen durch erhöhtes CRP und/oder MRT, die auf NSAR unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	15
3.2.1.1 Beschreibung der Erkrankung	15
3.2.1.2 Diagnose und Klassifikation der axialen Spondyloarthritis	20
3.2.1.3 Pathogenese und Risikofaktoren	25
3.2.1.4 Charakterisierung der Zielpopulation	28
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	29
3.2.2.1 Therapieziele	29
3.2.2.2 Aktuelle Therapieoptionen und Behandlungsmanagement	29
3.2.2.3 Limitationen der verfügbaren Therapieoptionen	40
3.2.2.4 Bimekizumab in der Behandlung der axialen Spondyloarthritis	44
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	48
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	54
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	62
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	63
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	64
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	75
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	76
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	81
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	84
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	88
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	94
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	98
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	101
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	102
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	104
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	104
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	109
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	109

3.4.4	Informationen zum Risk-Management-Plan	110
3.4.5	Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	113
3.4.6	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	113
3.4.7	Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	113
3.5	Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	114
3.5.1	Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	115

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
Tabelle 3-2: ASAS-Klassifikationskriterien für axSpA.....	22
Tabelle 3-3: Modifizierte New-York-Kriterien und Graduierung der Entzündung des Iliosakralgelenks.....	23
Tabelle 3-4: Angewandte spezifische Arzneimittel zur Behandlung der axSpA.....	36
Tabelle 3-5: Literatur zur Prävalenz der axSpA in Europa.....	50
Tabelle 3-6: Prävalenz der axSpA in der erwachsenen deutschen Gesamtbevölkerung stratifiziert nach Alter und Geschlecht.....	51
Tabelle 3-7: Voraussichtliche Entwicklung der Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz der axSpA in Deutschland für die Jahre 2024-2028.....	53
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	54
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	62
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	77
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	79
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	81
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	84
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	89
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	91
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	92
Tabelle 3-17: Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und Jahr).....	94
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	96
Tabelle 3-19: EU-RMP - Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung.....	110
Tabelle 3-20: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	114

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Aufteilung der Spondyloarthritiden.....	15
Abbildung 3-2: Fortschreiten der axSpA von nr-axSpA zu AS.....	17
Abbildung 3-3: IL17A/F-vermitteltes Entzündungsgeschehen bei axSpA.....	26
Abbildung 3-4: Empfehlungen der DGRh-Leitlinie für die Behandlung der axSpA	30
Abbildung 3-5: ASAS-EULAR-Empfehlung für die Behandlung der axSpA	35
Abbildung 3-6: Wirkmechanismus von Bimekizumab.....	44
Abbildung 3-7: Prävalente erwachsene Patientinnen und Patienten mit axSpA in Deutschland.....	49
Abbildung 3-8: Inzidente Patientinnen und Patienten mit axSpA in Deutschland	52
Abbildung 3-9: Herleitung zur Bestimmung des Anteils der GKV-Versicherten in der Zielpopulation und den Teilanwendungsgebieten A1, A2, B1 und B2	57

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AEP	Apothekeneinkaufspreis
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AS	ankylosierende Spondylitis
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
ASQoL	Fragebogen zur erkrankungsbezogenen Lebensqualität (Ankylosing Spondylitis Quality of Life)
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWG	Anwendungsgebiet
axSpA	axiale Spondyloarthritis
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
bDMARD	biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (biological Disease-Modifying Antirheumatic Drug)
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CFP-10	Culture Filtrate Protein-10
COX-2	Cyclooxygenase-2
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	konventionelles synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (conventional synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drug)
CYP450	Cytochrom P450
d.h.	das heißt
Destatis	Statistisches Bundesamt
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DMARD	krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Disease-Modifying Antirheumatic Drug)

Abkürzung	Bedeutung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EMAS	European Map of Axial Spondyloarthritis
EPAR	European Public Assessment Report
ESAT-6	Early Secreted Antigenic Target 6 kD
ESR	Erythrozyten-Sedimentationsrate
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HAP	Herstellerabgabepreis
HBV	Hepatitis-B-Virus
HLA	Humanes Leukozytenantigen (Human Leukocyte Antigen)
i. v.	intravenös
IBD	Inflammatory Bowel Disease
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 th Revision, German Modification)
IFN	Interferon
IL	Interleukin
IL-17R	IL-17-Rezeptor
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	Internationale Einheit (International Unit)
JAK	Januskinase
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
kg	Kilogramm
M2Q	mindestens zwei Quartale
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event

Abkürzung	Bedeutung
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder)
mg	Milligramm
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex)
mNY	modifizierte New York Kriterien
MRT	Magnetresonanztomographie
MwSt.	Mehrwertsteuer
nr-axSpA	nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis
NRS	Numerische Ratingskala
NSAR/NSAID	nicht-steroidale Antirheumatika (Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs)
OL	Open-Label
OMERACT	Outcomes Measures in Rheumatology
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PCS	Komponente der körperlichen Gesundheit (Physical Component Summary)
PGADA	Patient's Global Assessment of Disease Activity
PK	populationspharmakokinetisch
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PsA	Psoriasis-Arthritis
pSpA	periphere Spondyloarthritis
RA	rheumatoide Arthritis
r-axSpA	röntgenologische axiale Spondyloarthritis
ReA	reaktive Arthritis
RMP	Risk-Management-Plan
s. c.	subkutan
SF-36	Fragebogen zum Gesundheitsstatus (Short Form 36-Item Health Survey)
SGB	Sozialgesetzbuch
SpA	Spondyloarthritis
TB	Tuberkulose
T _H	T-Helferzellen (T-helper cells)

Abkürzung	Bedeutung
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
tsDMARD	zielgerichtetes synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (targeted synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drug)
u. a.	unter anderem
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
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.

Bimekizumab (Bimzelx[®]) wird angewendet zur Behandlung der aktiven **axialen Spondyloarthritis (axSpA)**. Diese unterteilt sich wie folgt:

Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis

Bimekizumab (Bimzelx[®]) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (nr-axSpA) mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, nachgewiesen durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT), die auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR oder Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAID) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (1).

Ankylosierende Spondylitis (röntgenologische axiale Spondyloarthritis)

Bimekizumab (Bimzelx[®]) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (1).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Anwendungsgebiet in mehrere Teilanwendungsgebiete aufgeteilt und folgende zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) benannt:

Tabelle 3-1: Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Teilanwendungsgebiet		Vom G-BA festgelegte zVT	Von UCB ausgewählte zVT
A1	Erwachsene mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.	Ein TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab) oder ein IL-17-Inhibitor (Ixekizumab oder Secukinumab)	-
A2	Erwachsene mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt.	Der Wechsel auf ein anderes bDMARD: TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab) oder IL-17-Inhibitor (Ixekizumab oder Secukinumab)	-

Teilanwendungsgebiet		Vom G-BA festgelegte zVT	Von UCB ausgewählte zVT
B1	Erwachsene mit aktiver ankyloisierender Spondylitis , die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.	Ein TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL-17-Inhibitor (Secukinumab)	-
B2	Erwachsene mit aktiver ankyloisierender Spondylitis , die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt.	Der Wechsel auf ein anderes bDMARD: TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL-17-Inhibitor (Secukinumab)	-

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).

Ein initiales Beratungsgespräch mit dem G-BA nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) hat am 24.01.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA in Berlin stattgefunden (Beratungsanforderung 2017-B-267) (2). Am 28.07.2020 teilte der G-BA die Information über eine Änderung der zVT zur Beratungsanforderung 2017-B-267 mit (3).

Für die nr-axSpA, Teilanwendungsgebiet A, erfolgte im weiteren Verlauf eine Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse durch den G-BA nach dem 5. Kapitel § 6 der VerfO. Dies führte zu einer Aufteilung in zwei Teilanwendungsgebiete (A1 und A2) und zu einer Anpassung der zVT, welche zuletzt in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zum Wirkstoff Upadacitinib (Vorgangsnummer 2022-09-01-D-860) festgelegt wurde und entsprechend in Tabelle 3-1 angegeben ist (4).

Für die AS, Teilanwendungsgebiet B, erfolgte ebenfalls eine Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse durch den G-BA nach dem 5. Kapitel § 6 der VerfO. Dies führte zu einer Anpassung der zVT, welche zuletzt in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zum Wirkstoff Tofacitinib (Vorgangsnummer 2021-12-15-D-764) festgelegt wurde und entsprechend in Tabelle 3-1 angegeben ist (5).

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 Informationen zum Anwendungsgebiet (AWG) des Wirkstoffs Bimekizumab wurden der Fachinformation entnommen (1).

Die Angaben zu den Teilanwendungsgebieten und Wirkstoffen der zVT wurden der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 24.01.2018 (Beratungsanforderung 2017-B-267) sowie den Tragenden Gründen zu den Beschlüssen des G-BA zu den Wirkstoffen Upadacitinib und Tofacitinib entnommen (2, 4, 5).

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. UCB Pharma S.A. Fachinformation Bimzelx® 160 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen (Stand 06/2023). 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-267, Bimekizumab (Stand 20.03.2018). 2018.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Beratungsanforderung 2017-B-267, Bimekizumab zur Behandlung der röntgenologischen axialen Spondyloarthritis (r-axSpA). 2020.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: axiale Spondyloarthritis, nicht-röntgenologisch). 2023.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tofacitinib (Neues Anwendungsgebiet: ankylosierende Spondylitis). 2022.

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.

3.2.1.1 Beschreibung der Erkrankung

Axiale Spondyloarthritis (axSpA) ist eine rheumatische Autoimmunerkrankung, die zur Gruppe der Spondyloarthritiden (SpA) gehört. Während einige Erkrankungen innerhalb der SpA vorwiegend eine Wirbelsäulenbeteiligung aufweisen, sind bei anderen Erkrankungen primär die peripheren Gelenke betroffen, sodass eine Unterteilung in axiale und periphere SpA erfolgt. Innerhalb der axSpA wird zwischen nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (nr-axSpA) und röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (r-axSpA, die auch als ankylosierende Spondylitis (AS) bezeichnet wird) unterschieden. Die periphere Spondyloarthritis (pSpA) kann weiter in Psoriasis-Arthritis (PsA), reaktive Arthritis (ReA) und enteropathische Arthritis unterteilt werden (Abbildung 3-1) (1).

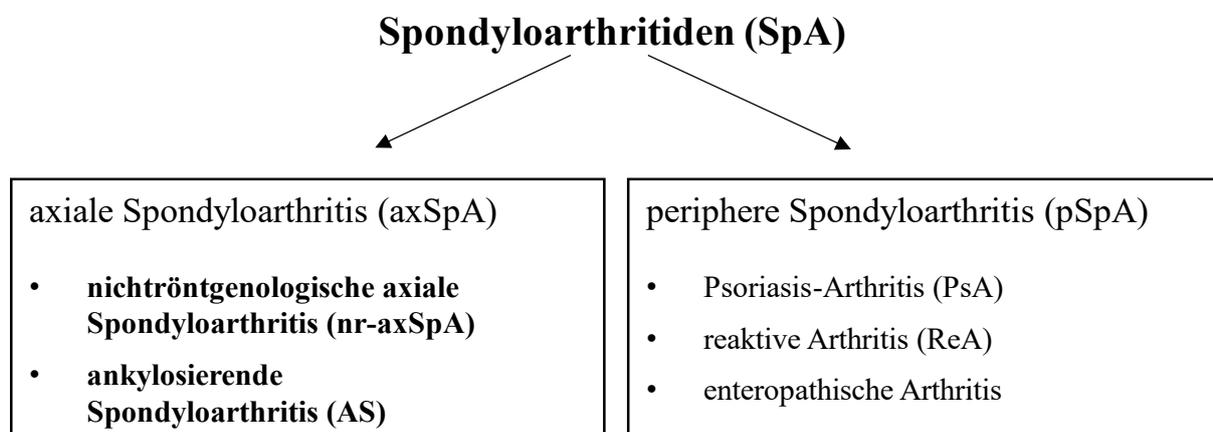


Abbildung 3-1: Aufteilung der Spondyloarthritiden

Bei Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA lassen sich röntgenologisch keine strukturellen Schädigungen nachweisen. Dagegen zeigen Röntgenbilder von Patientinnen und Patienten mit AS eine fortgeschrittene strukturelle Schädigung (2). Mittels MRT können bei Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA entzündliche und strukturelle Veränderungen festgestellt werden (3). Bei ca. 10 - 40 % der Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA kommt es innerhalb von 2 - 10 Jahren zu einem Fortschreiten der Erkrankung zur AS, nach 15 Jahren beträgt die Progressionsrate ca. 70 % (4-7). Die Progression geht mit irreversiblen strukturellen Veränderungen der Wirbelsäule in Form von Syndesmophyten einher. Dies führt zunächst zu einer Einschränkung der Beweglichkeit der Wirbelkörper untereinander und als Spätfolge zur Ankylose, die durch die Verschmelzung benachbarter Syndesmophyten verursacht wird (1, 8).

Krankheitsverlauf und Symptomatik der axialen Spondyloarthritis

Symptomatik

Die ersten Symptome treten bei nr-axSpA und AS im Durchschnitt im 3. bis 4. Lebensjahrzehnt auf (9). Bei über 95 % der Patientinnen und Patienten treten erste Symptome im Alter von ≤ 45 Jahren auf. Dabei gilt der entzündliche Rückenschmerz in Verbindung mit einer morgendlichen Gelenksteifigkeit als Leitsymptom der axSpA (9). Der charakteristische entzündliche Rückenschmerz zeichnet sich dadurch aus, dass er bei jungen Patientinnen und Patienten (zwischen dem 2. und 3. Lebensjahrzent) auftritt, die Schmerzphasen schleichend beginnen, die Schmerzen oft in der Nacht auftreten, sich durch Bewegung, nicht aber durch Ruhe bessern und über mindestens 3 Monate andauern. Die Schmerzen werden durch eine Entzündung der Iliosakralgelenke bzw. Entzündungen in anderen Bereichen der Wirbelsäule verursacht und schränken die Patientinnen und Patienten in ihrer täglichen Aktivität ein (1). Ca. 67 % der Patientinnen und Patienten mit axSpA sind von schwerer Fatigue betroffen, die häufig mit einer hohen Krankheitsaktivität und einer verminderten Lebensqualität einhergeht (10). Eine reduzierte Lebensqualität wird außerdem durch die verminderte Schlafqualität verursacht, die daraus resultiert, dass Patientinnen und Patienten aufgrund der Schmerzen und der Gelenksteifigkeit unter Schlafstörungen leiden (11).

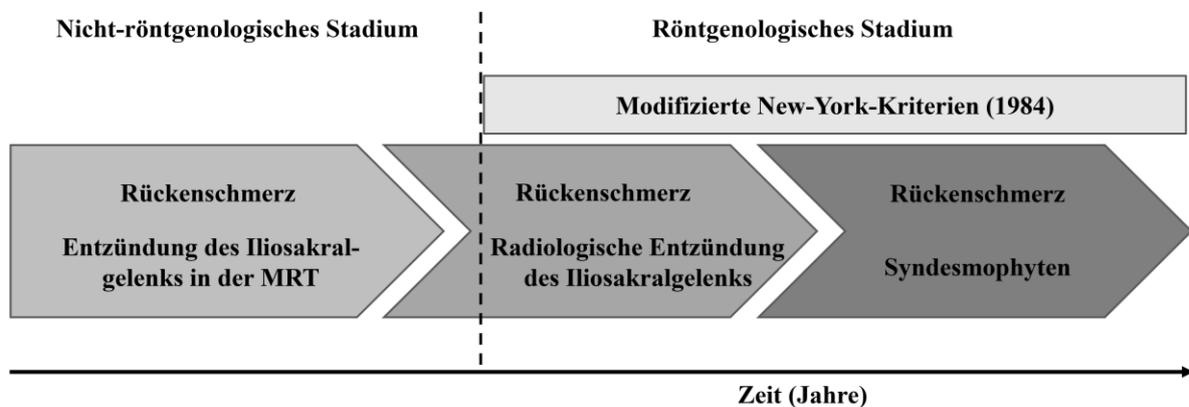
Die Erkrankung manifestiert sich vor allem an den Iliosakralgelenken und am Achsenskelett. Viele Patientinnen und Patienten weisen darüber hinaus periphere muskuloskelettale Manifestationen wie Arthritis der peripheren Gelenke, Enthesitis oder Daktylitis auf. Eine Arthritis (periphere Gelenkentzündung) oder Enthesitis (Entzündung der Sehnenansätze) tritt bei ca. 30 % der Patientinnen und Patienten mit axSpA auf. Dabei stellt sich die Arthritis häufig als asymmetrische Oligoarthritis der unteren Extremität dar (1). Eine Daktylitis, also die Entzündung eines ganzen Fingers oder Zehs, tritt bei 6 - 11 % der Patientinnen und Patienten auf. Dabei sind alle Gelenke mit umgebender Beteiligung der Weichteile entzündet und nicht nur einzelne Gelenke, wie etwa bei Arthritis (12).

Darüber hinaus kann sich die Erkrankung auch in extra-muskuloskelettalen Manifestationen wie chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (ulzerative Kolitis oder Morbus Crohn), Entzündung der Augenhaut im vorderen Bereich des Auges (anteriore Uveitis) und Plaque-Psoriasis äußern (13-15).

Krankheitsverlauf

AxSpA verläuft in den meisten Fällen in Schüben, wobei sich Phasen mit hoher Krankheitsaktivität mit Phasen der Remission abwechseln können. Abbildung 3-2 zeigt den typischen Krankheitsverlauf bei Patientinnen und Patienten, bei denen die Erkrankung von nr-axSpA zu AS fortschreitet. Dabei verläuft die Erkrankung vom Stadium nr-axSpA mit einer röntgenologisch nicht nachweisbaren Entzündung in den Iliosakralgelenken und dem Auftreten von chronischem Rückenschmerz hin zu einem röntgenologisch nachweisbaren Stadium und der Ausbildung von Syndesmophyten (16).

Diese irreversiblen strukturellen Veränderungen der Wirbelsäule können zur Versteifung dieser führen und mitunter erhebliche Veränderungen der Körperhaltung herbeiführen, die in weiteren Einschränkungen der körperlichen Funktionsfähigkeit und der Lebensqualität resultieren können (1).



Quelle: Modifiziert nach (16)

Abbildung 3-2: Fortschreiten der axSpA von nr-axSpA zu AS

Verschiedene prognostische Faktoren sind mit einem ungünstigen Verlauf der Erkrankung assoziiert. Dazu gehören insbesondere männliches Geschlecht, ein frühes Erkrankungsalter und eine lange Krankheitsdauer, Hüftgelenksbeteiligung, röntgenologisch erkennbare Veränderung der Iliosakralgelenke in den ersten zwei Jahren nach Diagnose der Erkrankung und erhöhtes CRP. Besonders hervorzuheben ist, dass eine erkennbare, erhebliche Entzündung der Iliosakralgelenke im MRT bei der Erstvorstellung ein wichtiger prognostischer Faktor für die radiografische Progression der Iliosakralgelenke darstellt (1, 17).

Komorbiditäten

Komorbiditäten treten bei Patientinnen und Patienten mit axSpA im Vergleich zu Kontrollgruppen (d. h. Gesamtpopulation oder Patientinnen und Patienten ohne rheumatische Entzündungskrankheiten) häufiger auf. In einem systematischen Review von Zhao et al., in dem 40 Studien eingeschlossen wurden, wiesen Patientinnen und Patienten mit axSpA mit zusätzlichen Komorbiditäten eine höhere Krankheitsaktivität und Funktionseinschränkung, stärkere Schmerzen und eine schlechtere Lebensqualität auf als Patientinnen und Patienten ohne Komorbidität (18). Zu den häufigsten Komorbiditäten im Zusammenhang mit axSpA gehören kardiovaskuläre Folgeerkrankungen (z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall und arterielle Hypertonie), Depression, Angstzustände, Fibromyalgie, das metabolische Syndrom, Nierenkomplikationen, Fettleibigkeit und Osteoporose. Die Prävalenz der Komorbiditäten unterscheidet sich teilweise zwischen den Krankheitsbildern nr-axSpA und AS (18-25).

Geschlechts- und Altersspezifische Besonderheiten

Wie bereits beschrieben liegt das Durchschnittsalter beim Auftreten chronischer Rückenschmerzen, die zur Diagnose einer axSpA führen, zwischen dem 2. und 3. Lebensjahrzehnt (26). Da Frauen seltener einen Progress von nr-axSpA zu AS erleiden gibt es mehr Frauen als Männer mit nr-axSpA, während Männer häufiger von AS betroffen sind als Frauen (1, 27-29).

Die durchschnittliche Zeit bis zur Diagnose der AS beträgt insgesamt etwa 6 - 8 Jahre nach dem Auftreten erster Symptome, wobei bei Frauen eine wesentlich längere Verzögerung besteht (Median 9 - 14 Jahre) als bei Männern (Median 5 - 7 Jahre) (30). Eine Verzögerung der Diagnose zeigt sich ebenfalls bei nr-axSpA. Hier wird berichtet, dass die Diagnoseverzögerung insgesamt etwa 5 Jahre beträgt und bei Frauen mindestens ein Jahr länger ist als bei Männern (31).

Bei AS zeigen sich auch in der Symptomatik geschlechtsspezifische Unterschiede. Es gibt Hinweise darauf, dass bei Männern die Wirbelsäule und das Becken am stärksten betroffen sind, während bei Frauen vor allem Knie, Handgelenke, Knöchel und Hüften betroffen sind (32). Außerdem verläuft die Krankheit bei Frauen in der Regel weniger schwerwiegend als bei Männern, mit einer geringeren Dauer der Uveitis-Schübe und weniger Uveitis-Folgeschäden, längeren symptomfreien Zeiten, einer geringeren Einschränkung der Wirbelsäulenstreckung sowie weniger Hüftgelenkersatz (33).

Krankheitslast und Lebensqualität

Patientinnen und Patienten mit aktiver axSpA leiden unter einer hohen Krankheitslast, die sich vor allem durch das Auftreten von Rückenschmerzen und Gelenksteifigkeit und den damit einhergehenden Einschränkungen der Mobilität und körperlichen Funktionsfähigkeit äußert. Außerdem sind die Patientinnen und Patienten häufig von schwerer Fatigue, einer reduzierten Lebensqualität und Einschränkungen des psychischen, physischen, emotionalen und sozialen Wohlbefindens betroffen. Die Krankheitslast von Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA und Patientinnen und Patienten mit AS ist dabei vergleichbar.

Die Schmerzbelastung bei Patientinnen und Patienten mit axSpA ist erheblich. Charakteristisch ist der entzündliche Rückenschmerz. Dieser zeichnet sich dadurch aus, dass er auch bei jungen Patientinnen und Patienten auftritt, die Schmerzphasen schleichend beginnen, die Schmerzen oft in der Nacht auftreten und sich durch Bewegung, nicht aber durch Ruhe bessern (1). In einer norwegischen Studie wiesen Patientinnen und Patienten mit axSpA im Vergleich zu Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) signifikant höhere, mittlere Schmerzwerte auf. Patientinnen und Patienten mit axSpA gaben die Verbesserung der Schmerzen als oberste Priorität der Therapie an, was die Bedeutung eines erfolgreichen Schmerzmanagements unterstreicht (34). Die Schmerzbelastung von Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA und Patientinnen und Patienten mit AS ist vergleichbar (35).

Fatigue tritt bei axSpA häufiger als in der Allgemeinbevölkerung auf. Bis zu 67 % der Patientinnen und Patienten leiden unter schwerer Fatigue (10). Ursache dafür sind beispielsweise schmerzbedingte Schlafstörungen und Erschöpfung in Folge der chronischen Entzündung (36). Es konnte gezeigt werden, dass schwere Fatigue häufiger bei Frauen, sitzender Tätigkeit und schlechter körperlicher Funktionsfähigkeit auftritt und mit einer verminderten Lebensqualität assoziiert ist (37). Patientinnen und Patienten mit AS und nr-axSpA sind gleichermaßen betroffen (10, 37).

Vor allem Schmerzen und Verknöcherungen der Wirbelsäule führen bei axSpA zu gravierenden Einschränkungen der **körperlichen Funktionsfähigkeit**. Anders als bei Schmerzen und Fatigue, bei denen eine vergleichbare Belastung festgestellt wurde, zeigt sich bei Patientinnen und Patienten mit AS eine schlechtere körperliche Funktionsfähigkeit als bei solchen mit nr-axSpA: Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA wiesen einen niedrigeren mittleren Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)-Wert, also eine bessere körperliche Funktionsfähigkeit, auf (35). Eine eingeschränkte körperliche Funktionsfähigkeit kann aus einer begrenzten Beweglichkeit der Wirbelsäule infolge struktureller Schäden resultieren. Die eingeschränkte Beweglichkeit der Wirbelsäule kann zu einer veränderten Körperhaltung und Statik führen. Dazu zählen eine verstärkte Krümmung der Wirbelsäule und eine Tendenz zur Beugstellung von Hüft- und Kniegelenken. Das Beugen der Wirbelsäule führt zu einer starken Beeinträchtigung der Mobilität, sodass alltägliche Dinge, wie An-/Ausziehen, Treppen steigen und nach Gegenständen oberhalb des Kopfes zu greifen nicht mehr selbstständig ausgeführt werden können. Zusätzlich fällt es den Betroffenen durch ihre vorgebeugte Haltung schwerer das Gleichgewicht zu halten. Zusammen mit den Einschränkungen des Sichtfelds in vertikaler und horizontaler Richtung führt dies zu einer erhöhten Sturzgefahr. Darüber hinaus kann es durch eine veränderte Körperhaltung zu einer Überdehnung der Bauchmuskulatur, dominierender Bauchatmung und zu Hypotonie der Gesäß- und Nackenmuskulatur kommen. Außerdem besteht beim Gehen häufig eine mangelhafte Mitbewegung der Wirbelsäule (1).

Auch die Manifestation der axSpA an peripheren Gelenken führt zu Einschränkungen der körperlichen Funktionsfähigkeit. Bei ca. 18 - 41 % der Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA liegt eine Arthritis der peripheren Gelenke vor. Dieser Anteil ist bei Patientinnen und Patienten mit AS vergleichbar (35, 38).

In einer Untersuchung zum **psychischen Wohlbefinden** von Patientinnen und Patienten mit axSpA wurde bei mehr als der Hälfte der Befragten (61,5 %) eine psychische Belastung festgestellt, wobei bei Frauen ein besonders hohes Risiko festgestellt wurde. Psychisch belastete Patientinnen und Patienten litten insbesondere unter Angstzuständen (38,6 %) und Depression (33,9 %). Am häufigsten wurde die Angst vor dem Fortschreiten der Krankheit genannt (32,9 %), gefolgt von der Angst vor Schmerzen (30,5 %) und dem Verlust der Mobilität (30,0 %). Diese Ergebnisse unterstreichen, dass die Verbesserung des psychischen Wohlbefindens aus der Perspektive der Patientinnen und Patienten ein wichtiges Behandlungsziel darstellt (39, 40).

Zusammenfassend ist die Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit aktiver axSpA im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung bedingt durch die hohe Krankheitslast, die Einschränkungen und Komorbiditäten stark eingeschränkt (41, 42). Patientinnen und Patienten mit AS berichten beispielsweise von negativen Auswirkungen der Schmerzen auf Schlaf, Stimmung, Motivation und die Fähigkeit, den Tag zu bewältigen (43). Dabei zeigt sich, dass die nachteiligen Auswirkungen der Erkrankung auf die Lebensqualität für Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA und Patientinnen und Patienten mit AS vergleichbar sind (22, 44). Die erheblichen Auswirkungen der Erkrankung münden in einer niedrigeren Beschäftigungsrate und häufigeren Krankschreibungen bei Patientinnen und Patienten mit axSpA im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (45, 46).

3.2.1.2 Diagnose und Klassifikation der axialen Spondyloarthritis

Diagnose

Derzeit gibt es keine Diagnosekriterien für axSpA. Daher ziehen Ärztinnen und Ärzte zur Diagnosestellung häufig Klassifikationskriterien wie die Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)- und/oder die modifizierten New-York (mNY)-Kriterien heran. Die mNY-Kriterien sind spezifisch für die Diagnose einer AS entwickelt worden und decken somit nicht die gesamte Indikation ab. In modernen Klassifikationssystemen wird innerhalb der axSpA zwischen nr-axSpA und AS unterschieden (2, 44). Es ist heute allgemein anerkannt, dass nr-axSpA und AS zum gleichen Krankheitsbild gehören, wobei nr-axSpA nicht immer zu AS fortschreitet (2, 16, 47).

Wie bereits beschrieben erfolgt die Diagnosestellung bei nr-axSpA im Durchschnitt 5 Jahre bzw. bei AS im Durchschnitt 6 - 8 Jahre nach dem Auftreten erster Symptome (30, 31). Die Ursachen dafür sind, dass das zentrale Symptom (Rückenschmerz) unspezifisch ist und, dass eindeutige Krankheitsmarker für die Diagnose fehlen. Die zahlreichen Manifestationen und Begleiterkrankungen erschweren die Diagnosestellung zusätzlich. Außerdem ist es schwierig aus dem großen Kollektiv der Patientinnen und Patienten mit unspezifischen Kreuz- oder Rückenschmerzen diejenigen mit axSpA zu identifizieren (1). Daten von Registerstudien und eine Ärztebefragung zeigen, dass zwei Drittel der Patientinnen und Patienten mit AS nicht rheumatologisch, sondern allgemeinmedizinisch betreut werden. Die Daten deuten darauf hin, dass Ärztinnen und Ärzte ohne rheumatologische Fachkenntnis aufgrund des komplexen Zusammenspiels zwischen individueller Manifestation und Begleiterkrankungen häufig zu einer Fehleinschätzung neigen (48-50).

Die Diagnosestellung erfolgt in der Praxis mit Hilfe von Anamnese und körperlicher Untersuchung, Laboranalyse und Bildgebung (1):

Anamnese und körperliche Untersuchungen

Bei der körperlichen Untersuchung der Patientinnen und Patienten liegt der Fokus auf der Beurteilung der Wirbelsäulenbeweglichkeit, der Haltung und der peripheren Gelenke. Darüber hinaus werden extra-muskuloskeletale Manifestationen wie anteriore Uveitis und seltener Psoriasis erfasst. Die Anamnese beinhaltet Fragen zur Art der Rückenschmerzen, anderen Symptomen, Erkrankungen in der Familie und zum Ansprechen auf eine NSAR-Therapie (1).

Laboranalyse

Im Rahmen der Labordiagnostik erfolgt die Bestimmung von Humanem Leukozytenantigen (Human Leukocyte Antigen, HLA)-B27 und die Bestimmung der Entzündungsparameter (CRP und Erythrozyten-Sedimentationsrate (ESR)) zur Erfassung der Krankheitsaktivität. Ein positiver HLA-B27-Befund sichert dabei nicht die Diagnose, aber kann diese unterstützen, da 75 - 95 % der Patientinnen und Patienten mit AS und 42 - 75 % der Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA HLA-B27 positiv sind (35, 51, 52). Die Häufigkeit des HLA-B27-Allels in der europäischen Bevölkerung liegt bei ca. 9 - 14 %, weshalb die Spezifität für diese Analyse gering ist (53-55). Auch die Bestimmung von CRP oder ESR kann unterstützend zur Diagnostik herangezogen werden, jedoch weist nur ca. die Hälfte der Patientinnen und Patienten mit axSpA erhöhte Entzündungsparameter auf (35, 56).

Bildgebung

Die Erfassung von Entzündungen und strukturellen Schäden (Knochenneubildungen, Erosion) erfolgt über eine bildgebende Diagnostik. Die vorrangigen Lokalisationen der aktiven, entzündlichen und chronischen, strukturellen Veränderungen sind die Iliosakralgelenke, die Wirbelsäule und die Hüftgelenke. Mit Hilfe des konventionellen Röntgens können irreversible strukturelle Schäden erfasst werden, die lediglich bei Patientinnen und Patienten mit AS vorliegen. Damit ermöglicht die röntgenologische Untersuchung der Iliosakralgelenke die Differenzierung zwischen AS und nr-axSpA. Mittels MRT können insbesondere Entzündungen im Bereich der Wirbelsäule, der Iliosakral- und peripheren Gelenke und der Entesen aber auch Knochenneubildung und Erosion dargestellt werden. Damit erlaubt die MRT auch die Diagnose von nr-axSpA (1).

Klassifikation der axialen Spondyloarthritis

Wie bereits geschrieben gibt es zwei Klassifikationssysteme für axSpA: Die **ASAS-Klassifikationskriterien** umfassen die gesamte Gruppe der SpA, unabhängig vom Vorliegen röntgenologisch sichtbarer struktureller Veränderungen der Iliosakralgelenke (Tabelle 3-2). Die **mNY-Klassifikationskriterien** sind spezifisch für AS, beruhen auf dem Schweregrad der röntgenologischen Veränderungen der Iliosakralgelenke und berücksichtigen darüber hinaus auch ausgewählte klinische Parameter (Tabelle 3-3). Beide Klassifikationssysteme werden im Folgenden beschrieben:

ASAS-Klassifikationskriterien

Gemäß der ASAS-Klassifikationskriterien wird innerhalb der SpA zwischen peripherer und axialer SpA (axSpA) unterschieden. Die ASAS-Klassifikationskriterien wurden im Jahr 2009 für axSpA und im Jahr 2011 für periphere SpA entwickelt (27).

Tabelle 3-2: ASAS-Klassifikationskriterien für axSpA

Patientinnen und Patienten mit chronischen Rückenschmerzen (≥ 3 Monate), Erstmanifestationsalter < 45 Jahre		
Bildgebung (Röntgen, MRT): Entzündung des Iliosakralgelenks ^a + ≥ 1 weiteres SpA-Merkmal	ODER	Klinisch: HLA-B27 + ≥ 2 weitere SpA-Merkmale
<p>SpA-Merkmale:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Entzündlicher Rückenschmerz o Arthritis o Enthesitis o Daktylitis o Uveitis o Psoriasis/ Morbus Crohn/ Ulzerative Kolitis o Gutes Ansprechen auf NSAR o Nachgewiesenes HLA-B27-Allel o Erhöhter CRP-Wert o SpA in der Familienanamnese 		
<p>a: Entzündung des Iliosakralgelenks kann röntgenologisch gemäß den mNY-Kriterien oder mittels MRT (deutliches Vorhandensein eines Knochenmarködems oder einer Osteitis) nachgewiesen werden.</p> <p>Quelle: Modifiziert nach (3)</p>		

Eine Klassifikation der axSpA anhand dieser Kriterien kann dann vorgenommen werden, wenn bei Patientinnen und Patienten seit mindestens drei Monaten Rückenschmerzen vorliegen, die vor dem 45. Lebensjahr begonnen haben und zusätzlich die folgenden klinischen Kriterien oder Kriterien, die durch Bildgebung erfasst werden können, in Kombination mit dem Vorhandensein weiterer SpA-Merkmale erfüllt sind (Tabelle 3-2):

- Röntgenologischer Nachweis einer Entzündung des Iliosakralgelenks gemäß mNY-Kriterien oder Nachweis einer Entzündung des Iliosakralgelenks mittels MRT in Kombination mit mindestens einem weiteren SpA-Merkmal

oder

- Nachweis des HLA-B27-Allels in Kombination mit mindestens zwei weiteren SpA-Merkmalen

SpA-Merkmale sind entzündlicher Rückenschmerz, Arthritis, Enthesitis, Daktylitis, Uveitis, Psoriasis/ Morbus Crohn/ ulzerative Kolitis, gutes Ansprechen auf NSAR, nachgewiesenes HLA-B27-Allel, erhöhter CRP-Wert und SpA in der Familienanamnese (3).

Während frühere Kriterien den radiologischen Nachweis einer Entzündung der Iliosakralgelenke erforderten, um axSpA zu diagnostizieren, kann nach den ASAS-Klassifikationskriterien die Diagnose einer nr-axSpA anhand einer Entzündung des Iliosakralgelenks, die mittels MRT nachgewiesen wurde, gestellt werden (ohne röntgenologischen Nachweis).

Modifizierte New-York-Kriterien

Die mNY-Klassifikationskriterien wurden 1984 spezifisch für die Diagnose einer AS entwickelt (57).

Tabelle 3-3: Modifizierte New-York-Kriterien und Graduierung der Entzündung des Iliosakralgelenks

Klinische Parameter	Radiologische Parameter
<ul style="list-style-type: none"> o Entzündlicher Rückenschmerz o Limitation der Lendenwirbelsäulenbeweglichkeit in 3 Ebenen o Einschränkung der Thoraxexkursionsfähigkeit 	Entzündung des Iliosakralgelenks mindestens: <ul style="list-style-type: none"> o bilateral Grad II oder o unilateral Grad III oder IV
Radiologische Graduierung der Entzündung des Iliosakralgelenks	
Grad 0 = Normal, keine Veränderungen Grad 1 = Verdächtig, mögliche Veränderungen Grad 2 = Minimale Veränderungen, minimale Entzündung des Iliosakralgelenks (geringe Sklerose, Erosionen, keine Gelenkspaltveränderungen) Grad 3 = Eindeutige Veränderungen, moderate Entzündung des Iliosakralgelenks (deutliche Sklerose, Erosionen, Gelenkspaltverbreiterung oder Gelenkspaltverschmälerung) Grad 4 = Ankylose	
Quellen: Modifiziert nach (1, 57)	

AS wird nach diesen Kriterien dann klassifiziert, wenn eine Entzündung des Iliosakralgelenks radiologisch eindeutig nachgewiesen werden kann und zusätzlich mindestens eines der folgenden klinischen Merkmale erfüllt ist (Tabelle 3-3) (57):

- Entzündlicher Rückenschmerz (Schmerzen und Steifheit im unteren Rückenbereich seit mindestens drei Monaten, die sich durch Bewegung, aber nicht durch Ruhe bessern)
- Bewegungseinschränkung der Lendenwirbelsäule in 3 Ebenen
- Einschränkung der Brustkorbausdehnung im Vergleich zu den für Alter und Geschlecht korrelierten Normalwerten (Thoraxexkursionsfähigkeit)

Die Sensitivität der mNY-Kriterien ist umstritten, da die Diagnose einer axSpA nur beim Vorliegen röntgenologisch nachweisbarer Veränderungen erfolgt, die erst mit dem Fortschreiten der Krankheit auftreten und daher zum Zeitpunkt der Erstvorstellung bzw. im frühen Stadium der Erkrankung möglicherweise noch nicht vorhanden sind (27). Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA können mit diesen Klassifikationskriterien folglich nicht erfasst werden (58).

Krankheitsaktivität und Schweregrade

Eine international einheitliche Einteilung der Krankheitsaktivität oder des Schweregrads der axSpA existiert nicht. Die Krankheitsaktivität beschreibt das Ausmaß der Entzündung und spiegelt sich in der von Patientinnen und Patienten berichteten Schwere der Symptomatik, der Bewegungseinschränkung aufgrund von Schmerzen und Steifigkeit, der Gelenkschwellung sowie der ärztlichen Untersuchung wider (59). Sie kann mit Hilfe verschiedener Messinstrumente beurteilt werden. Dazu gehören die klinische Untersuchung, Labordiagnostik, Bildgebung und die Beurteilung aus Sicht der Patientinnen und Patienten mittels des Bath Ankylosing Spondyloarthritis Disease Activity Index (BASDAI)- (60) oder des Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)-Fragebogens (61). Während der BASDAI ausschließlich auf den von Patientinnen und Patienten selbst berichteten Ergebnissen basiert, beinhaltet der ASDAS zusätzlich einen Akute-Phase-Reaktanten, üblicherweise den CRP-Wert (62).

Der BASDAI ist ein von der ASAS empfohlenes Instrument, das zur Messung der patientenberichteten Krankheitsaktivität bei AS und nr-axSpA verwendet wird (60). Das Instrument wurde 1994 veröffentlicht und bewertet den Grad der Rückenschmerzen, der Fatigue, der peripheren Gelenkschmerzen und -schwellungen, der lokalen Empfindlichkeit sowie Dauer und Schwere der Morgensteifigkeit. Der BASDAI verwendet eine Numerische Ratingskala (NRS) (0 - 10 Punkte) oder eine Visuelle Analogskala (VAS) (0 - 10 cm) sowie eine Zeitskala um die Dauer der Morgensteifigkeit (0 - 2 oder mehr Stunden) zu erfassen. Eine aktive Erkrankung liegt ab einem NRS- bzw. VAS-Wert von 4 vor. Ein Wert von 0 zeigt keine Krankheitsaktivität und ein Wert von 10 eine maximale Krankheitsaktivität an (63).

Der ASDAS ist ein weiteres weit verbreitetes Instrument zur Messung der Krankheitsaktivität bei axSpA, das 2008 veröffentlicht und von der ASAS sowie von „Outcomes Measures in Rheumatology“ (OMERACT) empfohlen wird (63). Der ASDAS umfasst die Beantwortung von vier Schlüsselfragen, die dem BASDAI entstammen: zum Grad der Rückenschmerzen, zur Dauer der Morgensteifigkeit, zur patientenberichteten Krankheitsaktivität der Arthritis (Patient's Global Assessment of Disease Activity, PGADA) und zu peripheren Gelenkschmerzen und -schwellungen. Darüber hinaus wird das Akute-Phase-Protein CRP quantifiziert oder die ESR gemessen (61). CRP wird vorrangig empfohlen, die Bestimmung der ESR wird in der Regel als Alternative verwendet (62). Der Wertebereich des ASDAS beginnt bei 0 und hat kein Maximum, da für die Laborparameter CRP und ESR keine obere Grenze existiert (63). Im Gegensatz zum BASDAI wurden für den ASDAS vier Abstufungen der Krankheitsaktivität definiert und validiert (62):

- inaktive Erkrankung (ASDAS < 1,3)
- niedrige Krankheitsaktivität ($1,3 \leq \text{ASDAS} < 2,1$)
- hohe Krankheitsaktivität ($2,1 \leq \text{ASDAS} \leq 3,5$)
- sehr hohe Krankheitsaktivität (ASDAS > 3,5)

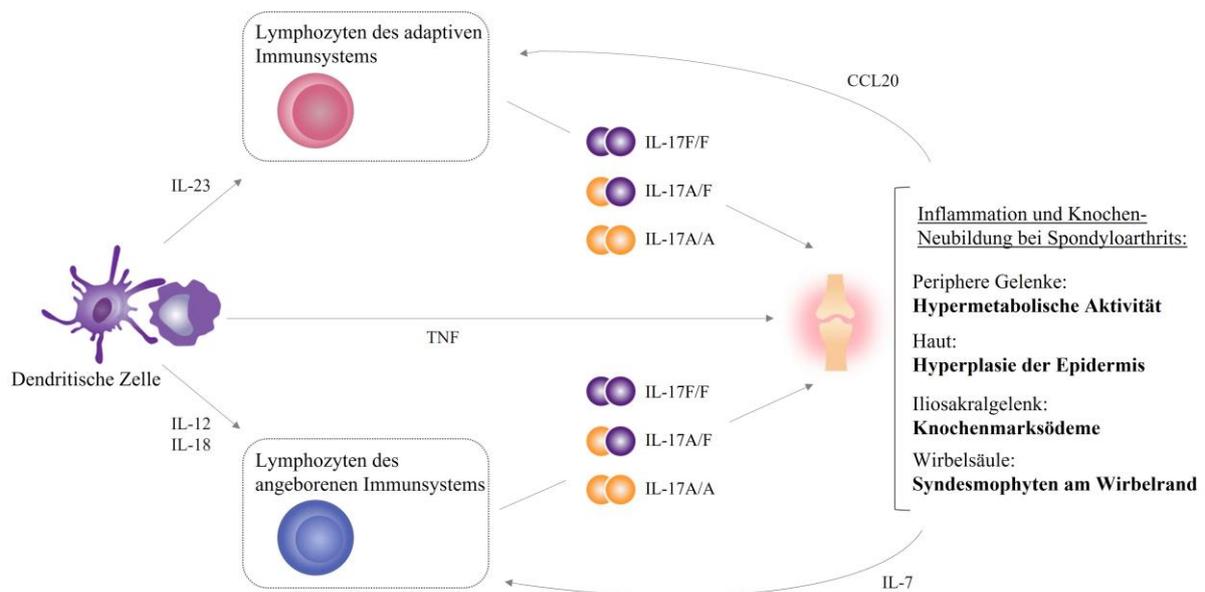
3.2.1.3 Pathogenese und Risikofaktoren

Bei axSpA handelt es sich um eine multifaktorielle, rheumatische Autoimmunerkrankung, deren Ursache nicht vollständig geklärt ist. Bekannt ist, dass genetische, umweltbedingte und immunologische Faktoren eine wichtige Rolle bei der Aktivierung von Immunreaktionen spielen, die zur Entwicklung von axSpA führen können (64, 65).

Pathogenese

Der chronischen Entzündung bei axSpA liegen fehlgesteuerte immunologische Prozesse zu Grunde, an denen Zellen des angeborenen und des adaptiven Immunsystems, sowie eine Vielzahl von Zytokinen beteiligt sind. Insbesondere die Aktivierung des proinflammatorischen Zytokins Interleukin (IL)-17 ist mit den muskuloskelettalen Manifestationen der axSpA assoziiert (66). Präklinische und klinische Daten deuten darauf hin, dass Knochenerosion und Knochenneubildung bei axSpA gleichzeitig an verschiedenen anatomischen Stellen auftreten können, wobei IL-17 eine komplexe Rolle bei diesen Prozessen spielt. Es wird daher vermutet, dass der IL-17-Signalweg eine wesentliche Rolle bei der Pathogenese der axSpA spielt (67).

Nach einem vereinfachten Modell zur Pathogenese (Abbildung 3-3) werden zu Beginn der Entzündungskaskade dendritische Zellen aktiviert, welche daraufhin pro-inflammatorische Zytokine, wie IL-12, IL-18 und IL-23 sezernieren. IL-23 führt zur Aktivierung von Zellen des adaptiven Immunsystems, insbesondere zur Differenzierung von naiven T-Zellen zu T_H17 -Zellen (Zellen des adaptiven Immunsystems). Diese sezernieren pro-inflammatorische Botenstoffe. Eine besondere Bedeutung kommt dabei den pro-inflammatorischen „Zwillings-Zytokinen“ IL-17A und IL-17F zu. Während die Ausschüttung der beiden Zytokine durch T_H17 -Zellen IL-23-abhängig erfolgt, sezernieren verschiedene Zellen des angeborenen Immunsystems IL-17A und IL-17F unabhängig von IL-23.



Quelle: UCB Pharma GmbH

Abbildung 3-3: IL17A/F-vermitteltes Entzündungsgeschehen bei axSpA

Aktivierte dendritische Zellen sezernieren pro-inflammatorischen Zytokine wie IL-12, IL-18 und IL-23. IL-23 führt zur Aktivierung von Zellen des adaptiven Immunsystems, insbesondere zur Differenzierung von naiven T-Zellen zu T_H17 -Zellen. Diese schütten die pro-inflammatorischen „Zwillings-Zytokine“ IL-17A und IL-17F aus. Darüber hinaus sezernieren verschiedene Zellen des angeborenen Immunsystems IL-17A und IL-17F unabhängig von IL-23. IL-17A und IL-17F können in der Synovialflüssigkeit von Patientinnen und Patienten mit axSpA nachgewiesen werden. IL-17A und IL-17F führen in Synergie mit TNF zu einer erhöhten Expression pro-inflammatorischer Zytokine, welche das typische Entzündungsgeschehen an den Gelenken der betroffenen Patientinnen und Patienten vermitteln. Darüber hinaus wirken sie rückkoppelnd auf die Zellen des Immunsystems, was schließlich zu einer verstärkten und chronifizierten Immunantwort führt.

Zahlreiche präklinische Studien haben gezeigt, dass IL-17A die Knochenresorption im Tiermodell fördert. Es wird vermutet, dass IL-17A in die Signalkaskade des Knochenstoffwechsels eingreift und die Aktivität von Osteoblasten (knochenbildende Zellen) inhibiert. Weiterhin wird vermutet, dass IL-17A die Osteogenese fördert, indem es die Osteoblastendifferenzierung aus mesenchymalen Stammzellen fördert (67). Dadurch wird das natürliche Gleichgewicht von Knochenauf- und Knochenabbau zugunsten des Knochenabbaus verschoben und es kommt zur Erosion und Zerstörung von Knorpel und Knochen. Die folgenden Reparaturprozesse (verstärkter Knochenaufbau) führen häufig zur Knochenneubildung und Verknöcherung des Gewebes. Je nach Lokalisation der Verknöcherung treten beispielsweise Syndesmophyten an Zwischenwirbelscheiben auf, oder es kommt zu knöchernen Verbrückungen, welche zu Gelenkversteifung (Ankylose) führen können (68).

Risikofaktoren

Als umweltbedingte und immunologische Faktoren die zur Entwicklung von axSpA führen können, kommen unter anderem mikrobieller Stress, mechanischer Stress, Infektionen, Medikamente und Toxine in Betracht (69). Die Erkrankung kann beispielsweise durch mikrobiellen Stress ausgelöst werden, wobei sich nach gastrointestinalen oder urogenitalen Infektionen bei genetisch prädisponierten Personen eine ReA zu einer chronischen Spondyloarthritis entwickeln kann (70).

Die Erkrankung betrifft vor allem Gewebe, die einer starken mechanischen Belastung ausgesetzt sind, wie die Iliosakralgelenke, die Wirbelsäule, die großen Gelenke der unteren Gliedmaßen, sowie die Sehnenansätze (Enthesen). Die ausgeprägte Beteiligung der Enthesen bei axSpA führte zu der Hypothese, dass mechanischer Stress an den Enthesen die Entzündung initiiert (71-74).

Der wichtigste Gen-Locus, der mit axSpA assoziiert ist, ist der Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex, MHC) (52, 75). Der MHC umfasst eine Gruppe von Genen, die unter anderem wichtig für die Immunantwort, die Antigenpräsentation, sowie die Signalübertragung von Zytokinen sind (76). Das MHC-Klasse-I-Allel HLA-B27 ist der zentrale genetische Risikofaktor für axSpA. Es wird geschätzt, dass das HLA-B27-Allel bei 75 - 95 % der Patientinnen und Patienten mit AS und bei 42 - 75 % der Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA vorliegt (52), während die Häufigkeit in der europäischen Bevölkerung bei ca. 9 - 14 % liegt (53-55). Das Risiko, an AS zu erkranken, beträgt bei Vorliegen des HLA-B27-Allels in etwa 5 %, und ist bei Personen, bei denen zusätzlich ein Familienmitglied an AS erkrankt ist noch weiter erhöht (9). In einer Studie zu klinischen Merkmalen entzündlicher Erkrankungen wurde berichtet, dass mehr als 90 % der Patientinnen und Patienten mit AS positiv für das HLA-B27-Allel waren, verglichen mit 40 %, 50 % und 80 % der Patientinnen und Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, PsA bzw. ReA (77).

Obwohl das HLA-B27-Allel bei der Vererbung der AS eine wichtige Rolle spielt, wird vermutet, dass nur etwa ein Drittel der genetischen Auswirkungen bei SpA durch HLA-B27 erklärt werden kann, da nicht alle Patientinnen und Patienten, die HLA-B27 positiv sind eine AS entwickeln (78). Verschiedene Studien haben weitere Gene identifiziert, die eine Rolle bei der Pathogenese spielen könnten, wie z. B. Gene, die am IL-17/IL-23-Signalweg beteiligt sind (8, 69, 75, 78).

3.2.1.4 Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers beinhaltet erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver axSpA. Das Anwendungsgebiet der axSpA unterteilt sich in die Teilanwendungsgebiete aktive nr-axSpA und aktive AS. Anhand der Vorbehandlung werden beide Teilanwendungsgebiete vom G-BA weiter in die Teilanwendungsgebiete A1 und A2 bzw. B1 und B2 aufgeteilt.

- nr-axSpA (Teilanwendungsgebiet A):
Behandlung Erwachsener mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die
 - A1) unzureichend auf NSAR angesprochen haben.
 - A2) auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt.
- AS (Teilanwendungsgebiet B):
Behandlung Erwachsener mit aktiver AS, die auf eine
 - B1) konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.
 - B2) vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt.

Charakteristik und Größe der Zielpopulation bzw. der Teilanwendungsgebiete A1, A2, B1 und B2 werden in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet.

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.

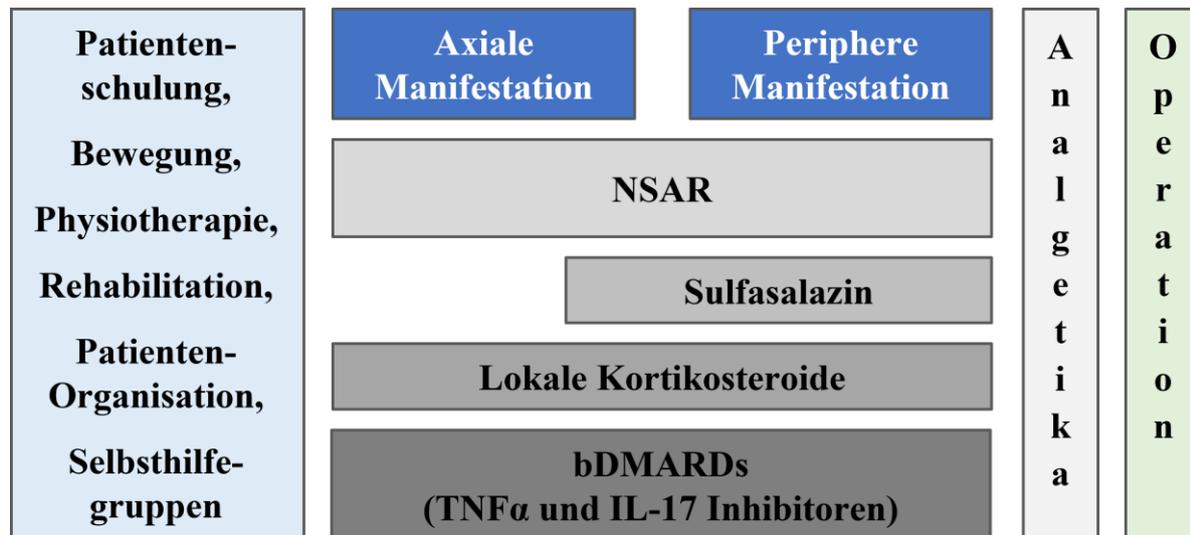
3.2.2.1 Therapieziele

Da axSpA sich durch vielfältige Manifestationen äußern kann, sollte frühzeitig eine multimodale Therapie eingeleitet werden, auch um den progredienten Verlauf der Erkrankung möglichst früh zu verzögern. Patientinnen und Patienten leiden primär unter sehr starken Schmerzen und versteifen im weiteren Verlauf der Erkrankung. Eine wirksame Therapie kann maßgeblich zum Erhalt der körperlichen Funktionsfähigkeit, einer Steigerung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der Teilnahme am sozialen Leben sowie zur Erhaltung der Erwerbsfähigkeit beitragen. Ziel der Therapie sollte die Kontrolle der Symptome und des Entzündungsgeschehens, und damit einhergehend die Reduktion der Krankheitsaktivität und das Erreichen einer klinischen Remission sein (1). Remission kann beispielsweise mithilfe des ASAS erhoben werden. Gemäß ASAS liegt eine partielle Remission dann vor, wenn alle vier Domänen (Schmerz, Funktion, Entzündung und Patientenbeurteilung) auf einer Skala von 0 - 10 einen Wert von ≤ 2 annehmen (79). Neben ASAS kann eine Remission auch mittels ASDAS gemessen werden. Gemäß dieses Messinstrumentes liegt eine Remission ab einem Wert von $< 1,3$ vor (62). Neben der Remission sind die Verhinderung irreversibler progredienter struktureller Schädigungen in Gelenken und Wirbelsäule und die Reduktion des Schmerzes wichtige Therapieziele. Die Behandlungsmodalitäten sollten individuell für jede Patientin und jeden Patienten, in Abhängigkeit von der Krankheitschwere und den damit einhergehenden Einschränkungen und Symptomen definiert werden (1).

3.2.2.2 Aktuelle Therapieoptionen und Behandlungsmanagement

Die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit axSpA orientiert sich an der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) und den ASAS-/ European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)-Empfehlungen und erfordert ein multimodales Behandlungskonzept. Die Behandlungsempfehlungen der beiden Leitlinien sind sehr ähnlich und unterscheiden weniger zwischen nr-axSpA und AS, sondern empfehlen therapeutische Maßnahmen in Abhängigkeit vom Schweregrad und der Krankheitsausprägung gemäß einem ganzheitlichen Konzept. Dabei werden insbesondere die Lokalisation der Manifestation (axial oder peripher), Krankheitslast, prognostische Faktoren, Komorbiditäten und besondere Symptome berücksichtigt (1, 80).

Ein multimodales Behandlungskonzept, bestehend aus nicht-pharmakologischen und pharmakologischen Interventionen, wird besonders von der DGRh empfohlen. Es umfasst sowohl eine krankheitsspezifische Schulung der Patientinnen und Patienten als auch nicht-pharmakologische Interventionen wie Physiotherapie oder Rehabilitation, pharmakologische Interventionen und invasive Maßnahmen wie Operationen. Dieser multimodale Behandlungsansatz wird in Abbildung 3-4 visualisiert.



Quelle: Modifiziert nach (1)

Abbildung 3-4: Empfehlungen der DGRh-Leitlinie für die Behandlung der axSpA

Da heute angenommen wird, dass nr-axSpA und die etablierte AS ein Kontinuum derselben Krankheit darstellen, kommt dem Verständnis, welche Behandlungen das Fortschreiten von nr-axSpA zu AS verhindern können, eine wichtige Bedeutung zu. Wie bereits beschrieben kommt es bei 10 - 40 % der Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA innerhalb der nächsten 2 - 10 Jahre zur Diagnosestellung einer AS (4, 81). Diese hohe Rate unterstreicht die Bedeutung wirksamer Behandlungsstrategien bei Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA, um die Entwicklung einer AS zu verhindern oder zumindest zu verzögern (4).

In den folgenden Ausführungen zu den therapeutischen Optionen wird sowohl auf die ASAS-EULAR-Empfehlungen als auch die deutsche DGRh-Leitlinie eingegangen.

Nicht-medikamentöse Therapien

Unter nicht-medikamentösen Therapien spezifiziert die DGRh-Leitlinie Behandlungsoptionen wie Bewegungstherapie, manuelle Therapie, Hyperthermie, Ergotherapie, Elektrotherapie, Magnetfeldtherapie und Ultraschall (1). Dabei hat die Bewegungstherapie neben der medikamentösen Therapie den größten Stellenwert. Die ASAS-EULAR- sowie die DGRh-Leitlinie empfehlen daher, dass Patientinnen und Patienten mit axSpA auf die Wichtigkeit von Sport, Bewegung im Alltag und regelmäßiger Bewegungstherapie hingewiesen werden sollen. Ziel der Bewegungstherapie ist die sportliche Betätigung allgemein, die Steigerung der Alltagsaktivität oder die Durchführung physiotherapeutischer Maßnahmen. Dadurch sollen Schmerzen und Steifheit vermieden werden sowie die Beweglichkeit und körperliche Funktionsfähigkeit erhalten bleiben (1, 80).

Weiterhin soll Patientinnen und Patienten die Raucherentwöhnung empfohlen werden, da ein Zusammenhang zwischen Rauchen und Krankheitsaktivität, Entzündung und der Bildung von Syndesmophyten besteht (1, 80).

Als weitere nicht-medikamentöse, therapeutische Option kommen laut ASAS-EULAR-Empfehlungen sowie deutscher DGRh-Leitlinie chirurgische Eingriffe an der Wirbelsäule insbesondere für Patientinnen und Patienten mit AS in Frage. Chirurgische Eingriffe können infolge der Deformation der Wirbelsäule und dem damit einhergehenden Verlust der horizontalen Sicht notwendig sein (1, 80). Mithilfe verschiedener Operations-Techniken können Winkelverbesserungen der Wirbelsäule zwischen 10° und 60° erzielt werden (82). Die Operation geht jedoch mit einer erheblichen Komplikationsrate von bis zu 51 % einher. Daher wird eine Durchführung nur in spezialisierten Wirbelsäulenzentren empfohlen (1).

Medikamentöse Therapien

Das empfohlene pharmakologische Behandlungskonzept ist in beiden Leitlinien sehr ähnlich. In der grafischen Darstellung der DGRh-Leitlinie wird jedoch nicht auf die empfohlene sequenzielle Behandlung mit verschiedenen therapeutischen Optionen eingegangen (Abbildung 3-4). Daher wird im Folgenden primär die schematische, sequenzielle Darstellung der ASAS-EULAR-Empfehlungen (Phase I bis III) beschrieben (1, 80).

Phase I

Parallel zu nicht-medikamentösen Therapien wird die Einleitung einer medikamentösen Therapie empfohlen. Laut ASAS-EULAR-Empfehlungen sowie deutscher DGRh-Leitlinie gelten NSAR hierbei als Erstlinientherapie für symptomatische Patientinnen und Patienten mit axSpA (1, 80, 83). Die Wirksamkeit der NSAR zeigt sich durch Verminderung von Schmerzen und Steifheit der Wirbelsäure und der peripheren Gelenke (1). Mehrere Studien zeigen, dass die kontinuierliche Anwendung von NSAR vorteilhaft im Vergleich zur bedarfsweisen Anwendung ist, da sich unter kontinuierlicher Anwendung eine verringerte Progression der strukturellen Schäden an der Wirbelsäule zeigte (84, 85). Da diese Evidenz jedoch nicht eindeutig ist, wird eine kontinuierliche Anwendung von NSAR nur dann empfohlen, wenn die Symptome nach dem Absetzen oder der Dosisreduktion eines NSAR wieder auftreten (80). Die Wirksamkeit der Therapie sollte nach 2 - 4 Wochen überprüft werden. Sollte eine Unverträglichkeit oder mangelnde Wirksamkeit vorliegen wird der Wechsel auf ein zweites NSAR für 2 - 4 Wochen empfohlen (Abbildung 3-5). Analgetika, wie Paracetamol und Opioid-ähnliche Medikamente, können ebenfalls zur begleitenden Behandlung von Schmerzen in Betracht gezogen werden (1, 80).

Phase II

Für Patientinnen und Patienten, die unter der konventionellen Therapie mit NSAR keine ausreichende Kontrolle der Krankheitsaktivität erreichen, ist laut ASAS-EULAR-Empfehlungen sowie deutscher DGRh-Leitlinie die Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (Disease-Modifying Antirheumatic Drug, DMARD) angezeigt. Während in den ASAS-EULAR-Empfehlungen aus dem Jahr 2022 hierfür die Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α)- und IL-17-Inhibitoren sowie die Januskinase (JAK)-Inhibitoren vorgesehen sind, beschränkt sich die DGRh-Leitlinie aus dem Jahr 2019 noch auf die Gabe von TNF- α - und IL-17-Inhibitoren. Eine Aktualisierung der deutschen DGRh-Leitlinie ist für das Jahr 2023 vorgesehen (1, 80). TNF- α -Inhibitoren gehören zur Gruppe der biologischen DMARD (bDMARD), während die JAK-Inhibitoren der Gruppe der zielgerichteten synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (targeted synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drug, tsDMARD) zugeordnet werden. Gemäß ASAS-EULAR-Empfehlungen sollte eine erste DMARD-Therapie mit einem bDMARD erfolgen. Bei der Wahl des geeigneten bDMARD sollte das Vorliegen von extramuskuloskelettalen Manifestationen berücksichtigt werden. Liegt bei der Patientin oder dem Patienten eine Uveitis oder chronisch entzündliche Darmerkrankung vor, sollte bevorzugt ein TNF- α -Inhibitor gewählt werden. Bei Vorliegen einer Psoriasis sollte ein IL-17-Inhibitor das bDMARD der ersten Wahl sein (1, 80).

Zu den Wirkzielen der bDMARD gehören Zytokine, die an Immun- und Entzündungsreaktionen beteiligt sind, wie beispielsweise TNF- α , verschiedene Interleukine sowie Interferone (IFN). Die Hemmung dieser Zytokine durch bDMARD und tsDMARD führte in verschiedenen klinischen Studien zur Reduktion der Symptomlast. Die Wirksamkeit und Sicherheit der TNF- α -, IL-17- und JAK-Inhibitoren wurde für Patientinnen und Patienten mit AS und nr-axSpA im Rahmen der Zulassung nachgewiesen. In den aktuellen Empfehlungen des Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) aus dem Jahr 2022 wurde für die JAK-Inhibitoren jedoch ein erhöhtes Risiko für verschiedene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse identifiziert, sodass JAK-Inhibitoren bei Patientinnen und Patienten ab 65 Jahren oder einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen oder Krebserkrankungen nur empfohlen werden, wenn keine alternative Therapieoption verfügbar ist (86).

Als TNF- α -Inhibitoren sind Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab (nur für AS) zugelassen (87). Zugelassene IL-17-Inhibitoren sind Bimekizumab, Ixekizumab und Secukinumab. In der Wirkstoffklasse der JAK-Inhibitoren sind Tofacitinib (nur für AS) sowie Upadacitinib zugelassen (88-92).

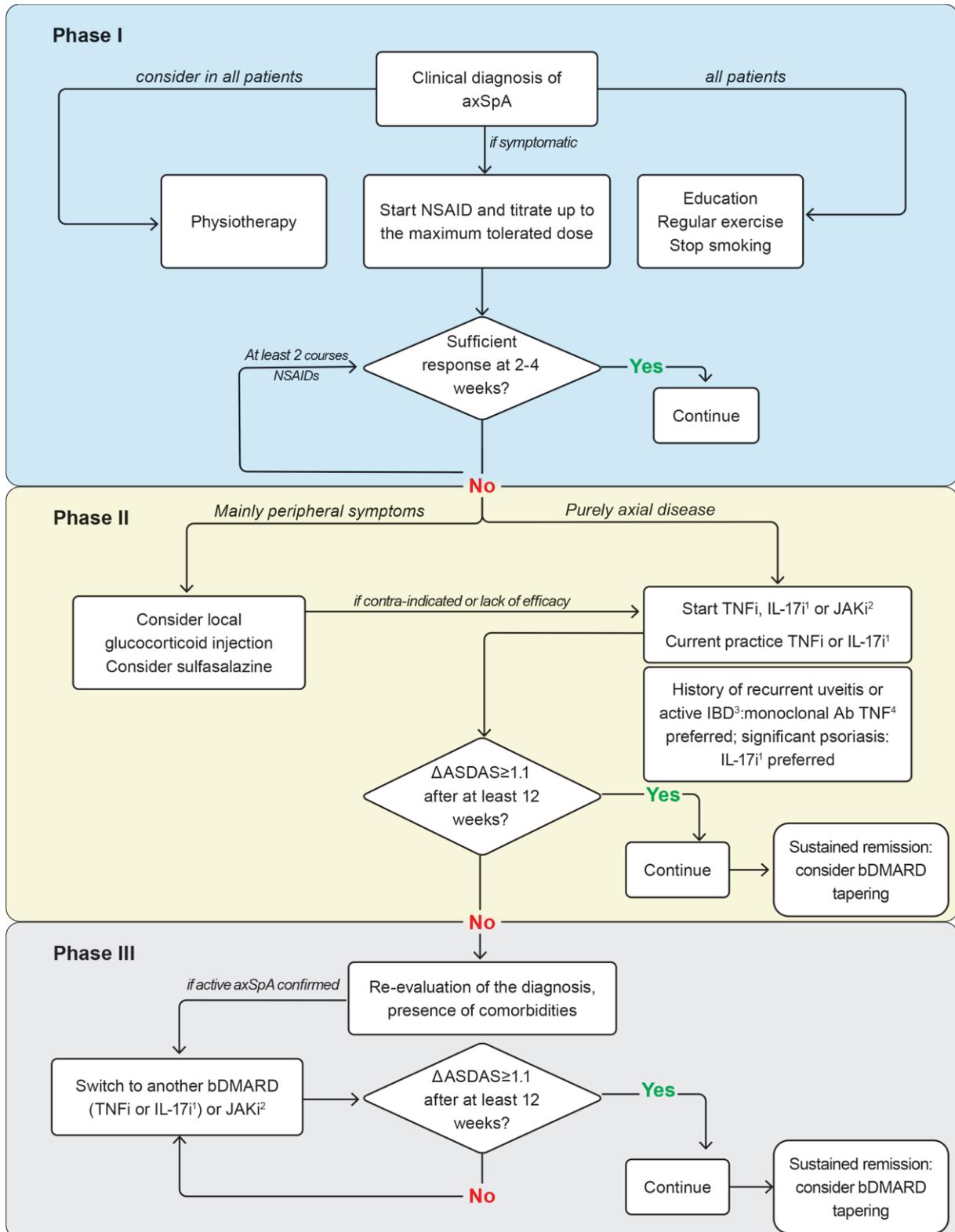
Laut ASAS-EULAR-Empfehlungen sowie deutscher DGRh-Leitlinie wird die Einleitung einer Therapie mit (b)DMARD empfohlen, wenn zusätzlich zu einer klinisch erhöhten Krankheitsaktivität (ASDAS $\geq 2,1$ oder BASDAI ≥ 4 , wenn der ASDAS nicht erhoben werden kann) der Nachweis einer Entzündung durch erhöhte CRP-Spiegel oder der Nachweis einer aktiven Entzündung des Iliosakralgelenks mittels MRT vorliegt. Zudem sollte gemäß den ASAS-EULAR-Empfehlungen die Therapieempfehlung eines Rheumatologen vorliegen. Die Krankheitsaktivität unter Therapie mit einem (b)DMARD wird nach mindestens 12-wöchiger Behandlung beurteilt. Die Therapie kann bei einem Ansprechen der Patientinnen und Patienten (Verbesserung im ASDAS um $\geq 1,1$ Einheiten oder Verbesserung im BASDAI um ≥ 2 Einheiten, falls der ASDAS nicht erhoben werden kann) fortgeführt werden (1, 80).

Bei fehlendem Ansprechen oder Unverträglichkeit gegenüber NSAR werden laut ASAS-EULAR-Empfehlungen sowie deutscher DGRh-Leitlinie außerdem lokale Injektionen von Glukokortikoiden zur Behandlung der peripheren Manifestationen, wie einzelne entzündete Gelenke und Entesen empfohlen, bevor eine bDMARD-Therapie eingeleitet wird (Abbildung 3-5). Patientinnen und Patienten sollen jedoch keine Langzeit-Behandlung mit systemischen Glukokortikoiden erhalten, da hierfür keine Evidenz vorliegt (1, 80).

Bei Patientinnen und Patienten mit rein axialer Erkrankung ist die Behandlung mit konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (conventional synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drug, csDMARD) wie Sulfasalazin, Leflunomid und Methotrexat nicht angezeigt, da keine Wirksamkeit für diese csDMARD gezeigt werden konnte. Für Patientinnen und Patienten mit überwiegend peripheren Manifestationen wie aktiver Arthritis der peripheren Gelenke kann eine Behandlung mit Sulfasalazin indiziert sein, bevor eine bDMARD-Therapie eingeleitet wird (1, 80). Es konnte gezeigt werden, dass bei Patientinnen und Patienten unter Sulfasalazin-Behandlung im Vergleich zu Placebo weniger Episoden peripherer Gelenkbeschwerden auftraten (93).

Phase III

Wenn mit der medikamentösen Therapie in Phase II keine ausreichende Kontrolle der Krankheitsaktivität erreicht wurde oder eine Unverträglichkeit vorliegt, wird der Wechsel auf ein anderes bDMARD bzw. tsDMARD empfohlen (Abbildung 3-5). Zur Behandlung kommt gemäß den Empfehlungen dann ein anderer TNF- α -, IL-17- oder JAK-Inhibitor in Frage (1, 80, 87). Gemäß den ASAS-EULAR-Empfehlungen sollt bei einem unzureichenden Ansprechen auf eine DMARD-Therapie die axSpA-Diagnose sowie das Vorliegen von möglichen Komorbiditäten erneut geprüft werden (80).



Quelle: Modifiziert nach (80)

Abbildung 3-5: ASAS-EULAR-Empfehlung für die Behandlung der axSpA

Die angewandten spezifischen Arzneimittel zur Behandlung der axSpA werden in Tabelle 3-4 mit ihrem jeweiligen Anwendungsgebiet aufgelistet.

Tabelle 3-4: Angewandte spezifische Arzneimittel zur Behandlung der axSpA

Wirkstoffklasse	Wirkstoff (Arzneimittel-Beispiele)	Relevantes Anwendungsgebiet (gemäß Fachinformation)
Lokale konventionelle Therapien		
Glukokortikoide	z. B. Dexamethason	Intraartikuläre Injektionen: Persistierende Entzündung in einem oder wenigen Gelenken nach Allgemeinbehandlung von chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen, aktivierter Arthrose, akuten Formen der Periarthropathia humeroscapularis (94)
Systemische konventionelle Therapien mit NSAR		
Acetylsalicylsäure	Acetylsalicylsäure	Gemäß Fachinformation zur symptomatischen Behandlung bei leichten bis mäßig starken Schmerzen und /oder Fieber (95)
Arylessigsäurederivate	z. B. Diclofenac	Gemäß Fachinformation zur symptomatischen Behandlung von Schmerz und Entzündung (96)
Arylpropionsäurederivate	z. B. Ibuprofen	Gemäß Fachinformation zur symptomatischen Behandlung von Schmerz und Entzündung (97)
Anthranilsäurederivate	z. B. Etofenamat	Gemäß Fachinformation zur symptomatischen Behandlung von starken Schmerzen (98)
COX-2-Hemmer	z. B. Celecoxib	Behandlung von Symptomen bei Reizzuständen degenerativer Gelenkerkrankungen (aktivierte Arthrosen), chronischer Polyarthrit (rheumatoide Arthritis) und Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) (99)
Indolessigsäurederivate	z. B. Indometacin	Gemäß Fachinformation zur symptomatischen Behandlung von Schmerz und Entzündung (100)
Oxicame	z. B. Meloxicam	Symptomatische Langzeitbehandlung der rheumatoiden Arthritis (chronischen Polyarthrit) oder Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) (101)
Systemische konventionelle Therapien mit csDMARD		
Sulfasalazin	Sulfasalazin (z. B. Sulfasalazin HEXAL®)	Behandlung der aktiven rheumatoiden Arthritis (102)

Wirkstoffklasse	Wirkstoff (Arzneimittel-Beispiele)	Relevantes Anwendungsgebiet (gemäß Fachinformation)
Systemische biologische Therapien mit bDMARD		
TNF- α -Inhibitoren	Adalimumab (z. B. Humira®)	<p>Humira® wird angewendet zur Behandlung der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben (103)</p> <p>Humira® wird angewendet 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 (NSAR) angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber diesen vorliegt (103)</p>
	Certolizumab Pegol (Cimzia®)	<p>Cimzia® ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer, aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf nicht-steroidale Antiphlogistika (NSARs) angesprochen haben oder die eine Intoleranz gegenüber NSARs besitzen. (104)</p> <p>Cimzia® ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten 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 NSARs angesprochen haben oder die eine Intoleranz gegenüber NSARs besitzen (104)</p>
	Golimumab (Simponi®)	<p>Simponi® ist angezeigt zur Behandlung der schweren, aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (105)</p> <p>Simponi® ist indiziert zur Behandlung Erwachsener mit schwerer, aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven, durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT) nachgewiesenen Anzeichen einer Entzündung, die unzureichend auf eine Behandlung mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSARs) angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber solchen Substanzen besteht (105)</p>

Wirkstoffklasse	Wirkstoff (Arzneimittel-Beispiele)	Relevantes Anwendungsgebiet (gemäß Fachinformation)
	Etanercept (z. B. Enbrel®)	<p>Behandlung des schweren aktiven Morbus Bechterew bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine konventionelle Behandlung angesprochen haben (106)</p> <p>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 nicht-steroidalen Antirheumatika (NSARs) angesprochen haben (106)</p>
	Infliximab (z. B. Remicade®)	Remicade® ist indiziert zur Behandlung der schwerwiegenden, aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (107)
IL-17A-Inhibitoren	Ixezumab (Taltz®)	<p>Taltz® ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (89)</p> <p>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 (89)</p>
	Secukinumab (Cosentyx®)	<p>Cosentyx® ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (90)</p> <p>Cosentyx® ist angezeigt für die Behandlung der aktiven nicht-röntgenologischen axialen Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomographie (MRT), bei Erwachsenen, die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben (90)</p>

Wirkstoffklasse	Wirkstoff (Arzneimittel-Beispiele)	Relevantes Anwendungsgebiet (gemäß Fachinformation)
Systemische biologische Therapien mit tsDMARD		
JAK-Inhibitoren	Upadacitinib (Rinvoq®)	<p>RINVOQ® wird angewendet zur Behandlung der aktiven nicht röntgenologischen axialen Spondyloarthritis bei erwachsenen Patienten mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben (92).</p> <p>RINVOQ® wird angewendet zur Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (92)</p>
	Tofacitinib (Xeljanz®)	Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (91)
Quellen: (89-92, 94-107).		

3.2.2.3 Limitationen der verfügbaren Therapieoptionen

Das vorliegende Modul 3D bezieht sich auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver axSpA. Das Anwendungsgebiet der axSpA unterteilt sich weiter in erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, nachgewiesen durch erhöhtes CRP und/oder MRT, die auf NSAR unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Teilanwendungsgebiet A) sowie in erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Teilanwendungsgebiet B) (88).

Die Patientinnen und Patienten mit aktiver nr-axSpA werden aufgrund ihrer Vorbehandlung vom G-BA weiter unterteilt in Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben (Teilanwendungsgebiet A1) bzw. in Patientinnen und Patienten, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen einen Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Teilanwendungsgebiet A2).

Die Patientinnen und Patienten mit aktiver AS werden aufgrund ihrer Vorbehandlung vom G-BA weiter unterteilt in Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (Teilanwendungsgebiet B1) bzw. in Patientinnen und Patienten, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen einen Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Teilanwendungsgebiet B2).

Für alle vier Teilanwendungsgebiete können neben Bimekizumab die im Abschnitt 3.2.2.2 genannten Therapien verordnet werden. Im Folgenden werden die Limitationen dieser Therapieoptionen dargestellt.

Bedarf an verschiedenen Therapieoptionen

Bei axSpA handelt es sich um eine chronische und progrediente Erkrankung mit sehr heterogenem Krankheitsbild. Patientinnen und Patienten leiden unter Schmerzen und der Beeinträchtigung der körperlichen Funktionsfähigkeit, einhergehend mit einer stark verminderten Lebensqualität. Patientinnen und Patienten entwickeln im Therapieverlauf häufig eine Unverträglichkeit oder einen Wirkverlust. Daher besteht durch die Notwendigkeit einer langfristigen Behandlung und die vielfältigen Symptome der axSpA ein hoher Bedarf an verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten. Im Vergleich zu anderen rheumatischen Erkrankungen wie RA oder PsA steht eine deutlich geringere Anzahl an Therapieoptionen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Behandlung zur Verfügung. Dies gilt insbesondere für nr-axSpA, da nicht alle Therapieoptionen zur Behandlung der AS auch eine Zulassung für das Teilanwendungsgebiet der nr-axSpA haben.

Symptomkontrolle/Krankheitsaktivität

Mit den aktuell verfügbaren Therapieoptionen lässt sich das primäre Therapieziel Remission bzw. niedrige Krankheitsaktivität bei vielen Patientinnen und Patienten mit axSpA nicht erreichen. Die Entwicklung von Unverträglichkeiten, der Verlust der Wirksamkeit oder Kontraindikationen stellen wichtige Einschränkungen bei der Auswahl einer medikamentösen Therapie dar. Zudem erzielen nicht alle Therapieoptionen eine Reduktion der zugrundeliegenden inflammatorischen Prozesse bzw. Hemmung der radiologischen Progression.

Therapieansprechen

Etwa ein Drittel der Patientinnen und Patienten mit axSpA erreicht unter NSAR kein ausreichendes Ansprechen (108, 109). Eine systemische Langzeittherapie mit Glukokortikoiden wird bei axSpA nicht empfohlen. Glukokortikoide sind lediglich in Form von lokalen Injektionen bei Patientinnen und Patienten mit peripheren Manifestationen vorgesehen. Auch csDMARD haben einen geringen therapeutischen Stellenwert bei axSpA: Lediglich Sulfasalazin kommt bei Patientinnen und Patienten mit Arthritis der peripheren Gelenke in Frage (1).

Als Therapieoptionen, die nach unzureichendem Ansprechen auf NSAR bzw. konventionelle Therapien eingesetzt werden können, stehen Biologika mit verschiedenen Wirkmechanismen zur Verfügung. Diese umfassen TNF- α -Inhibitoren, IL-17-Inhibitoren und JAK-Inhibitoren. TNF- α - und IL-17A-Inhibitoren zeigen häufig eine gute Wirksamkeit und ein insgesamt günstiges Nutzen-Risiko-Profil. Bei der patientenindividuellen Auswahl des Biologikums müssen allerdings die spezifischen Kontraindikationen und Nebenwirkungsprofile der Wirkstoffe sowie eventuelle Komorbiditäten der Patientinnen und Patienten in Betracht gezogen werden. Die JAK-Inhibitoren sind erst seit kurzer Zeit für die Behandlung der axSpA zugelassen. Die Daten aus klinischen Studien zur Wirksamkeit von JAK-Inhibitoren bei der Behandlung der AS zeigen signifikante klinische Verbesserungen in Bezug auf die Krankheitsaktivität und die radiologisch nachweisbare Entzündung (110). Für die JAK-Inhibitoren wurde jedoch ein erhöhtes Risiko für verschiedene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wie schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, Krebserkrankungen, venöse Thromboembolien oder schwerwiegende Infektionen identifiziert, sodass JAK-Inhibitoren bei Patientinnen und Patienten ab 65 Jahren oder einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen oder Krebserkrankungen nur empfohlen werden, wenn keine alternative Therapieoption verfügbar ist (86). Darüber hinaus erreichen viele der Patientinnen und Patienten mit AS und nr-axSpA unter der Therapie mit den verfügbaren Biologika keine adäquate Kontrolle der Krankheitsaktivität oder entwickeln eine Unverträglichkeit (70, 111-113). Ein unzureichendes Ansprechen geht bei den betroffenen Patientinnen und Patienten mit fortwährenden Schmerzen, verminderter Mobilität und mit einer Einschränkung der sozialen Teilhabe und gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher (1, 114).

Eine Routinedatenanalyse-Analyse aus 18 Ländern ergab eine Rate von 13,9 % der Patientinnen und Patienten mit AS, die unter der Erstbehandlung mit TNF- α -Inhibitoren kein ausreichendes, langanhaltendes Therapieansprechen zeigten. Die häufigsten Gründe für einen Therapiewechsel waren demnach primäres unzureichendes Ansprechen (16,1 %) und Verlust der Wirksamkeit in Laufe der Zeit (43,8 %) (115). Daten aus klinischen Studien zeigen, dass je nach Definition des klinischen Ansprechens, die Rate an Patientinnen und Patienten mit axSpA, die unter Erstbehandlung mit einem TNF- α -Inhibitor kein klinisches Ansprechen erreichen, noch höher liegt (50 - 65 %) (87).

Geringere Wirksamkeit bei bDMARD-erfahrenen Patientinnen und Patienten

Nach dem Versagen einer ersten Behandlung mit bDMARD, in der Regel einer TNF- α - oder IL-17-Inhibitor-Therapie, empfehlen die Leitlinien den Wechsel auf eine andere DMARD-Therapie. Dafür stehen TNF- α -Inhibitoren und IL-17-Inhibitoren sowie die JAK-Inhibitoren zur Verfügung (1, 80). Die Wirksamkeit von bDMARD in aufeinanderfolgenden Therapielinien nimmt jedoch nachweislich ab. Wenn eine bDMARD-Therapie mit einem TNF- α -Inhibitor initiiert wurde, bringt der Wechsel auf einen anderen TNF- α -Inhibitor häufig nicht den gewünschten Erfolg (116, 117). In einer systematischen Übersichtsarbeit konnte gezeigt werden, dass sich das klinische Ansprechen bei einem Wechsel auf einen anderen TNF- α -Inhibitor, erhoben mittels BASDAI 50 Ansprechen, im Vergleich zum initialen Ansprechen auf die erste TNF- α -Therapie um 30 - 50 % reduzierte (117). Zudem zeigen die Daten von zwei klinischen Studien mit dem IL-17A-Inhibitor Ixekizumab, dass das ASAS 40 Ansprechen bei TNF-erfahrenen Patientinnen und Patienten über einen Zeitraum von 52 Wochen geringer war als bei bDMARD-naiven Patientinnen und Patienten (118).

Langanhaltender Therapieeffekt und Adhärenz

Da es sich bei axSpA um eine chronische Erkrankung handelt, ist eine dauerhafte Therapie mit langanhaltendem Behandlungseffekt und einem guten Verträglichkeitsprofil erforderlich. Gegenüber den NSAR und tsDMARD zeichnen sich Biologika durch ihr gutes Verträglichkeitsprofil aus. Dennoch können auch Biologika im Rahmen einer dauerhaften Behandlung zu Unverträglichkeiten führen und ihre Wirksamkeit verlieren (1).

Bei der Therapie mit NSAR treten vor allem kardiovaskuläre, gastrointestinale und renale Nebenwirkungen auf (1). Daher empfiehlt die ASAS/EULAR die Risiken insbesondere bei einer dauerhaften Therapie, gegenüber dem Nutzen abzuwiegen (80).

Limitationen der Behandlung mit bDMARD ergeben sich zudem durch mögliche schwere Infektionen, die als Nebenwirkung selten auftreten können (1).

Das Sicherheitsprofil der JAK-Inhibitoren schließt schwere Infektionen, die Notwendigkeit einer Laborüberwachung der Leberfunktion und des Blutbildes sowie in seltenen Fällen das Auftreten eines Lymphoms ein. Darüber hinaus wurde vom PRAC ein erhöhtes Risiko für verschiedene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wie schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, Krebserkrankungen, venöse Thromboembolien oder schwerwiegende Infektionen identifiziert, sodass JAK-Inhibitoren bei Patientinnen und Patienten ab 65 Jahren oder einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen oder Krebserkrankungen nur empfohlen werden, wenn keine alternative Therapieoption verfügbar ist (86, 119-121).

Wirksamkeitsverlust bestehender biologischer Therapieoptionen

Bei TNF- α -Inhibitoren wurden in der Langzeittherapie Wirksamkeitsverluste beobachtet, die auf neutralisierende Antikörper zurückzuführen sind. Patientinnen und Patienten, die zunächst ein sehr gutes Ansprechen erreichen, zeigen im Zeitverlauf häufig eine Verschlechterung der Krankheitssymptomatik (122).

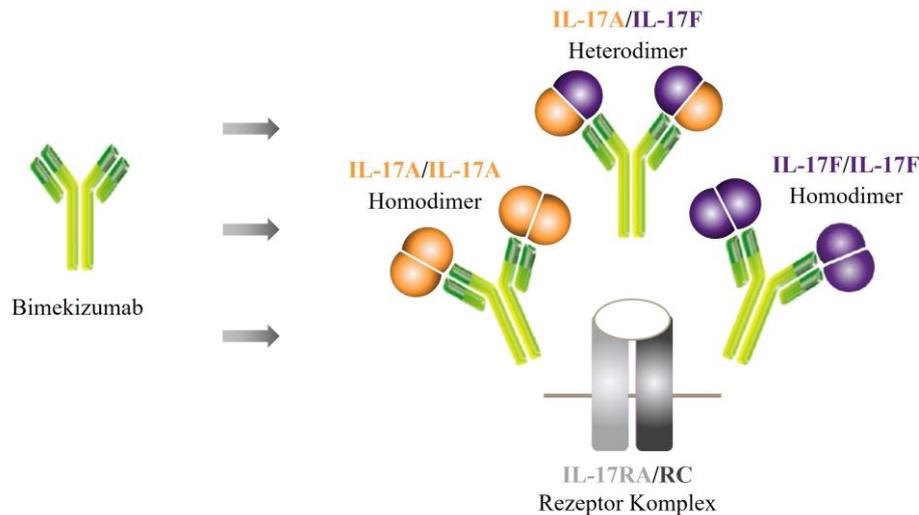
Bei einem Wechsel auf ein anderes Biologikum ergeben sich durch die Initialdosis dieser neuen Therapie höhere Kosten im Vergleich zu einer fortgeführten Behandlung. Folgt auf einen Therapieabbruch kein Wechsel auf eine andere axSpA-Therapie, kann es zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustands und zu dadurch erhöhten Kosten durch alternative Interventionen kommen.

Somit ist der therapeutische Bedarf nicht für alle Patientinnen und Patienten mit axSpA gedeckt. Neue bDMARD, insbesondere solche mit neuen Wirkmechanismen, können die Therapieoptionen für diese Patientinnen und Patienten wesentlich bereichern.

3.2.2.4 Bimekizumab in der Behandlung der axialen Spondyloarthritis

Neuartiger Wirkmechanismus

Der IL-17-Inhibitor Bimekizumab unterscheidet sich durch einen einzigartigen Wirkmechanismus von den bisher zugelassenen IL-17-Inhibitoren zur Behandlung der axSpA: Bimekizumab neutralisiert als erster Antikörper selektiv nicht nur die biologische Funktion von IL-17A-Homodimeren und IL-17A/IL-17F-Heterodimeren, sondern zusätzlich auch die biologische Funktion von IL-17F-Homodimeren (Abbildung 3-6) (123, 124).



Quelle: UCB Pharma GmbH

Abbildung 3-6: Wirkmechanismus von Bimekizumab

Der Antikörper Bimekizumab neutralisiert sowohl IL-17A und IL-17F Homodimere als auch IL-17A/17F Heterodimere.

In ihrer Eigenschaft als „Zwillings-Zytokine“ überschneiden sich die biologischen Funktionen von IL-17A und IL-17F. IL-17F kann Entzündungsreaktionen folglich auch unabhängig von IL-17A vorantreiben (124). In in vitro Krankheitsmodellen von PsA und axSpA konnte gezeigt werden, dass erhöhte IL-17A- und IL-17F-Spiegel die treibenden Kräfte für Entzündungsprozesse und Knochenneubildung sind (124-127).

Die duale Neutralisation von IL-17A und IL-17F durch Bimekizumab bewirkt eine reduzierte Expression inflammatorischer Zytokine sowie eine verminderte Migration von Immunzellen im Vergleich zu der spezifischen Inhibition von IL-17A oder IL-17F alleine (123, 124, 126, 128, 129).

Somit stellt die spezifische, simultane Hemmung von IL-17A und IL-17F einen neuen und zielgerichteten Therapieansatz für Patientinnen und Patienten mit aktiver axSpA dar.

Breites Wirksamkeitsspektrum von Bimekizumab bei axSpA

Bimekizumab zeigt bei einem breiten Spektrum klinischer Manifestationen sowohl bei Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA als auch bei Patientinnen und Patienten mit AS eine gute Wirksamkeit. In den Studien BE MOBILE 1 (nr-axSpA) und BE MOBILE 2 (AS) erreichte die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Krankheitsaktivität, welche anhand des ASAS 40 Ansprechens erhoben wurde. Die Krankheitsaktivität reduzierte sich unter Bimekizumab sowohl bei Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA als auch bei Patientinnen und Patienten mit AS bereits eine Woche nach Behandlungsbeginn und die Reduktion hielt bis Woche 52 kontinuierlich an (130-132).

Weiterhin gingen im Studienverlauf mehr als die Hälfte der mit Bimekizumab behandelten Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA und Patientinnen und Patienten mit AS vom Stadium einer sehr hohen/hohen Krankheitsaktivität ($ASDAS \geq 2,1$) zum Stadium einer niedrigen Krankheitsaktivität/Remission ($ASDAS < 2,1$) über (130-132). Bei der Behandlung der axSpA stellt eine niedrige Krankheitsaktivität/Remission ein wichtiges Therapieziel dar, welches unter Bimekizumab von der Mehrheit der Patientinnen und Patienten erreicht wurde.

Vergleichbar gute Wirksamkeit bei bDMARD-naiven und bDMARD-erfahrenen Patientinnen und Patienten

Die gute Wirksamkeit von Bimekizumab war unabhängig davon, ob Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA und Patientinnen und Patienten mit AS bereits mit einem bDMARD vorbehandelt worden waren: Die klinisch bedeutsame Verbesserung der Krankheitsaktivität (ASAS 40 Ansprechen) unter Bimekizumab konnte im Studienprogramm sowohl bei TNF- α -Inhibitor-naiven als auch TNF- α -Inhibitor-erfahrenen Patientinnen und Patienten gezeigt werden (130-132). Somit stellt Bimekizumab auch eine neue, wirksame Therapieoption für Patientinnen und Patienten dar, die auf eine erste bDMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben und weiterhin unter einer hohen Krankheitslast leiden.

Schnelle, effektive und langanhaltende Symptomkontrolle mit Bimekizumab bei axSpA

Schnelle Symptomkontrolle

Bimekizumab bewirkt eine schnelle und wirksame Symptomkontrolle bereits nach der ersten Dosis. Im Studienprogramm konnte bereits eine Woche nach der ersten Dosis für die patientenberichteten ASAS-Komponenten PGADA (Beurteilung der Krankheitsaktivität durch die Patientinnen und Patienten), den totalen Wirbelsäulenschmerz, den BASFI (Fragebogen zur körperlichen Funktionalität) sowie für die Intensität und Dauer der Morgensteifigkeit (Frage 5 und 6 des BASDAI) eine signifikante Verbesserung gezeigt werden (130, 131).

Effektive Symptomkontrolle

Neben einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der Krankheitsaktivität konnte unter Bimekizumab auch eine effektive Linderung der Leitsymptome der axSpA gezeigt werden: Im Verlauf der Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 verbesserte sich unter der Behandlung mit Bimekizumab der totale und nächtliche Wirbelsäulenschmerz, die Dauer und Intensität der Morgensteifigkeit und die Fatigue. Damit einhergehend konnte auch eine Verbesserung der Komponente der körperlichen Gesundheit (Physical Component Summary, PCS) des Short Form 36-Item Health Survey (Fragebogen zum Gesundheitsstatus, SF-36) und der Mobilität (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, BASMI) gezeigt werden (130-132).

Darüber hinaus erreichte etwa die Hälfte der mit Bimekizumab behandelten Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA und Patientinnen und Patienten mit AS zu Woche 16 einen Enthesitis-freien Status, was mit einer vollständigen Symptommfreiheit hinsichtlich der Enthesitis einhergeht. Des Weiteren hatten in Vergleich zum Placebo-Arm weniger Patientinnen und Patienten unter Bimekizumab eine Uveitis (130-132).

Zudem konnte in den Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 unter Bimekizumab eine Reduktion der Entzündung, nachgewiesen durch hs-CRP gezeigt werden. Auch die Bildgebung zeigte eine Reduktion der Entzündung von Iliosakralgelenken und Wirbelsäule unter der Behandlung mit Bimekizumab (130-132).

Mit der effektiven Linderung der Leitsymptome der axSpA durch die Behandlung mit Bimekizumab geht auch eine deutlich gesteigerte Lebensqualität einher. So konnte unter Bimekizumab eine signifikante Verbesserung der erkrankungsbezogenen Lebensqualität (gemessen anhand des ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life) Fragebogens) gezeigt werden (130-132).

Zusammenfassend verbessert die Behandlung mit Bimekizumab die klinische Symptomatik und die Lebensqualität deutlich. Die geringere Beeinträchtigung des Alltags durch die Erkrankung reduziert die Krankheitslast und ermöglicht den Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA und den Patientinnen und Patienten mit AS wieder eine aktive Teilnahme am sozialen Leben.

Langanhaltende Symptomkontrolle und Langzeitverträglichkeit

Unter der Therapie mit Bimekizumab zeigte sich ein robuster und langanhaltender Behandlungseffekt von mindestens drei Jahren. Patientinnen und Patienten, die mit Bimekizumab behandelt wurden, erreichten eine dauerhafte und signifikante Reduktion der Krankheitsaktivität sowie eine Verbesserung des totalen Wirbelsäulenschmerzes, der Fatigue, der körperlichen Funktionsfähigkeit und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (133).

Die Daten des axSpA-Studienprogramms bestätigen das gute Verträglichkeitsprofil von Bimekizumab, welches bereits für die Indikation Psoriasis gezeigt werden konnte und hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Ereignisse mit anderen Biologika vergleichbar ist. Wie bereits in Studien mit anderen IL-17-Inhibitoren gezeigt, zählen auch unter der Behandlung mit Bimekizumab nicht-schwerwiegende Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege und orale Candida-Infektionen zu den am häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignissen. Dies wird auch durch Langzeitdaten einer 3-Jahres-Open-Label (OL)-Extensionsstudie, in die Patientinnen und Patienten mit AS eingeschlossen wurden, bestätigt (90, 107, 130-132, 134-137).

Fazit

Zur Behandlung der axSpA besteht aufgrund des heterogenen Krankheitsbildes mit vielfältigen Symptomen und der Notwendigkeit einer langfristigen Behandlung ein hoher Bedarf an verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten. Nicht alle Therapieoptionen, die zur Behandlung der AS zugelassen sind, haben ebenfalls eine Zulassung für die nr-axSpA. Daher stehen insgesamt weniger Optionen für die Behandlung der nr-axSpA zur Verfügung. Darüber hinaus weisen die aktuell verfügbaren Therapieoptionen verschiedene Limitationen auf, wie eine unzureichende Symptom- bzw. Krankheitskontrolle, einen Wirkverlust im Laufe der Zeit sowie eine unzureichende Wirksamkeit bei bDMARD-erfahrenen Patientinnen und Patienten. Damit einhergehend schreitet bei vielen Patientinnen und Patienten die irreversible progrediente strukturelle Schädigung der Gelenke und der Wirbelsäule voran, was zu einer erheblich verminderten Lebensqualität führt und sich in Unzufriedenheit bezüglich des Therapieerfolgs äußert und dementsprechend in häufigen Therapiewechseln resultiert.

Bimekizumab deckt den bestehenden therapeutischen Bedarf durch folgende Charakteristika:

- Breites Wirksamkeitsspektrum hinsichtlich einer Vielzahl klinisch relevanter Manifestationen (wie z. B. Uveitis, Enthesitis, periphere Arthritis) für die gesamte Bandbreite der axSpA (nr-axSpA und AS) über die axialen Manifestationen hinaus
- Vergleichbar gute Wirksamkeit bei bDMARD-naiven und bDMARD-erfahrenen Patientinnen und Patienten
- Schnelle Symptomkontrolle
- Effektive Symptomkontrolle (Reduktion der Krankheitsaktivität, wirksame Linderung der Leitsymptome der axSpA, Reduktion des Entzündungsgeschehens, Reduktion von progredienten Gelenkschädigungen)
- Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- Langanhaltende Symptomkontrolle und gute Langzeitverträglichkeit

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 Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Bimekizumab (Bimzelx[®]) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver axSpA. Das Anwendungsgebiet der axSpA unterteilt sich weiter in erwachsene Patienten mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, nachgewiesen durch erhöhtes CRP und/oder MRT, die auf NSAR unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben sowie in erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (88).

Die Prävalenz und Inzidenz wurde auf Grundlage der Daten von Routinedatenanalysen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) aus vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren hergeleitet. Als Grundlage für die Herleitung der Prävalenz wurde das Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixekizumab (Vorgangsnummer 2020-08-01-D-569) herangezogen (138). Die Daten dieses Verfahrens wurden im Beschluss des G-BA zum Wirkstoff Ixekizumab akzeptiert und für dieses Nutzenbewertungsverfahren sowie alle folgenden Verfahren in der Indikation axSpA (bzw. nr-axSpA und AS) vom G-BA für die Angabe der Patientenzahlen in der Zielpopulation zugrunde gelegt (139-143). Für die Herleitung der Inzidenz wurde das Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Secukinumab (Vorgangsnummer 2020-09-01-D-578) herangezogen (144).

Zur Überprüfung der Aktualität der Daten, wurde eine orientierende Literaturrecherche nach Prävalenz- und Inzidenzraten für axSpA durchgeführt. Aus der Literaturrecherche ergeben sich keine Hinweise darauf, dass sich die Zahlen der GKV-Routinedatenanalysen aus dem Ixekizumab- bzw. Secukinumab-Verfahren grundlegend geändert haben.

Die Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz erfolgten mit nicht gerundeten Zahlen in Excel, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur vereinfachten Darstellung werden Anteile in Prozent auf maximal drei Nachkommastellen gerundet und Angaben zu Patientenzahlen als ganze gerundete Zahlen dargestellt (145).

Prävalenz der axSpA in Deutschland

Die GKV-Routinedatenanalyse aus Modul 3A des Ixekizumab-Dossiers bezieht sich auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer gesicherten ambulanten axSpA-Diagnose (Diagnosesicherheit G und Z; ICD-10-GM Code M45.-) im Beobachtungszeitraum 1. Januar 2018 bis 31. Dezember 2018. Der ICD-10-Code M45.- umfasst nr-axSpA und AS, sodass aufgrund der einheitlichen Kodierung keine Trennung der beiden Krankheitsausprägungen zur Zeit dieser Datenerhebung möglich war. Zudem mussten die ambulanten Diagnosen durch zwei unterschiedliche Ärztinnen/Ärzte oder in mindestens zwei Quartalen (M2Q-Kriterium) innerhalb eines Jahres gestellt worden sein.

Basierend auf der beschriebenen Methodik wird in der GKV-Routinedatenanalyse des Ixekizumab-Dossiers für axSpA eine Prävalenzrate von 0,34 % in der erwachsenen deutschen Gesamtbevölkerung errechnet (138).

Der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung vom Statistischen Bundesamt (Destatis) für Deutschland ist zu entnehmen, dass im Jahr 2023 83,04 % der Bevölkerung mindestens 18 Jahre alt sind. Damit errechnen sich rund 69,8 Millionen Erwachsene (Bevölkerungsvorausberechnung nach Altersjahren 2023, Stichtag 31.12.2021) (146). Bei einer Prävalenzrate von 0,34 % für axSpA ergibt sich bezogen auf die erwachsene Gesamtbevölkerung im Jahr 2023 somit eine Anzahl von insgesamt 237.238 prävalenten Patientinnen und Patienten mit axSpA in Deutschland (Abbildung 3-7) (145).

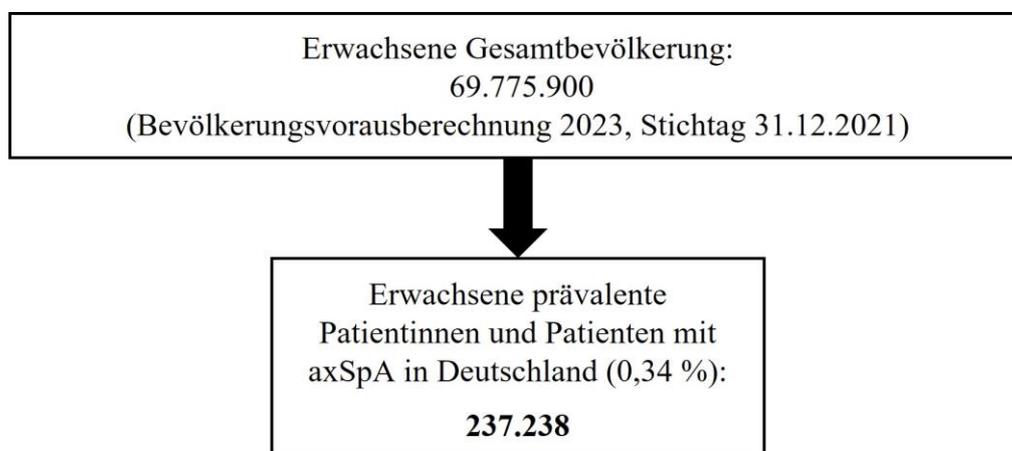


Abbildung 3-7: Prävalente erwachsene Patientinnen und Patienten mit axSpA in Deutschland

Des Weiteren wurde eine orientierende Literaturrecherche zur Prävalenz der axSpA durchgeführt. Da zur Prävalenz der axSpA in Deutschland nur sehr wenig Literatur verfügbar ist, wurden auch Publikationen mit Prävalenzraten aus anderen europäischen Ländern eingeschlossen. Zudem wurde die Recherche auf Literatur seit 2012 eingegrenzt. Da nicht aus allen Publikationen klar hervorgeht, ob die Berechnung der Prävalenz auf einer erwachsenen Population basiert, können die Prävalenzraten nicht auf Erwachsene eingegrenzt werden. Außerdem wurden unterschiedliche Kriterien zur Klassifikation der axSpA genutzt.

Die orientierende Literaturrecherche zur Prävalenz der axSpA in Europa hat ergeben, dass sich die Angaben zur Prävalenz zwischen 0,25 % und 0,69 % (Mittelwert: 0,42 %) bewegen (Tabelle 3-5) (144, 147-152).

Tabelle 3-5: Literatur zur Prävalenz der axSpA in Europa

Autor (Quelle)		Jahr	Land	Prävalenzrate (%)
Review von Bohn et al.	Bakland et al.	2013	Norwegen	0,53
	van Hoeven et al.	2014	Niederlande	0,69
Hamilton et al.		2015	Großbritannien	0,30
Kerola et al.		2022	Norwegen	0,41
Rao et al.		2013	Deutschland	0,25
Secukinumab-Dossier (Modul 3D)		2020	Deutschland	0,31
Quellen: (144, 147-152)				

Die ermittelte Prävalenzrate von 0,34 % aus der GKV-Routinedatenanalyse des Ixekizumab-Dossiers ist mit den ermittelten deutschen Prävalenzraten von Rao et al. (0,25 %) und der des Secukinumab-Dossiers (0,31 %) aus dem Jahr 2020 vergleichbar (Tabelle 3-5) (144, 151). Es ergeben sich somit keine Hinweise darauf, dass sich die berichteten Annahmen bzw. Daten aus der GKV-Routinedatenanalyse grundlegend geändert haben. Die im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ixekizumab berichteten Anteile und Annahmen wurden daher zur Herleitung der Prävalenz der axSpA in Deutschland und für die spätere Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4 herangezogen.

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Tabelle 3-6 zeigt die Prävalenzraten der axSpA in Deutschland stratifiziert nach verschiedenen Altersklassen und Geschlecht. Die Prävalenzraten wurden dem Ixekizumab-Dossier entnommen und dort mittels GKV-Routinedatenbankanalyse bestimmt (138).

Tabelle 3-6: Prävalenz der axSpA in der erwachsenen deutschen Gesamtbevölkerung stratifiziert nach Alter und Geschlecht

Alter (Jahre)	Frauen (%)	Männer (%)	Gesamt (%)
18-19	0,31	0,23	0,26
20-24	1,21	1,23	1,22
25-29	2,97	3,25	3,14
30-34	5,25	3,99	4,48
35-39	6,72	5,89	6,21
40-44	7,74	6,12	6,74
45-49	11,62	8,60	9,78
50-54	14,90	13,20	13,86
55-59	13,03	13,04	13,04
60-64	9,32	10,25	9,89
65-69	8,11	9,48	8,95
70-74	5,84	7,43	6,81
75-79	6,02	9,63	8,22
80-84	4,35	5,52	5,06
≥ 85	2,61	2,14	2,33
Gesamt	38,93	61,07	100
Quelle: (138)			

Die Prävalenz der axSpA ist zwischen dem 45. und 64. Lebensjahr am höchsten und weist mit 38,93 % betroffenen Frauen und 61,07 % betroffenen Männern geschlechtsspezifische Unterschiede auf (Tabelle 3-6). Auch in einer Studie von Kiltz et al., die in Deutschland durchgeführt wurde, wurde gezeigt, dass mehr Männer als Frauen von axSpA betroffen sind. Hier lag der Anteil von Frauen bei 43 % und der von Männern bei 57 % (38). In einer globalen Studie lag in Europa der Anteil der von axSpA betroffenen Frauen bei 40,5 % und der Anteil der von axSpA betroffenen Männer bei 59,5 % (153). Insgesamt stimmen die in der GKV-Routinedatenanalyse des Ixekizumab-Dossiers gefundenen geschlechtsspezifischen Unterschiede mit den in der Literatur beschriebenen Unterschieden überein.

Inzidenz der axSpA in Deutschland

Die Herleitung der Inzidenzrate für axSpA im Secukinumab-Dossier erfolgte anhand einer GKV-Routinedatenanalyse für das Jahr 2017. Als inzident gewertet wurden Patientinnen und Patienten, die im Kalenderjahr 2017 eine axSpA-Diagnose mit dem ICD-10-GM Code M45.- gestellt bekamen und bei denen in den vier vorherigen Quartalen weder stationäre Haupt- oder Neben-Entlassdiagnosen noch gesicherte ambulante Diagnosen mit demselben Code gestellt worden waren. Es erfolgte keine Einschränkung auf erwachsene Patientinnen und Patienten.

Basierend auf der beschriebenen Methodik wird im Secukinumab-Dossier für axSpA eine Inzidenzrate von 0,03 % in der deutschen Gesamtbevölkerung hergeleitet (144).

Wird dieser Wert auf die deutsche Gesamtbevölkerung (84.028.600, Bevölkerungsvorausberechnung 2023, Stichtag 31.12.2021) angewendet, ergeben sich 25.209 inzidente Patientinnen und Patienten mit axSpA (Abbildung 3-8) (145). Zudem wurden in der Literatur keine Daten zur Inzidenzrate der axSpA identifiziert.

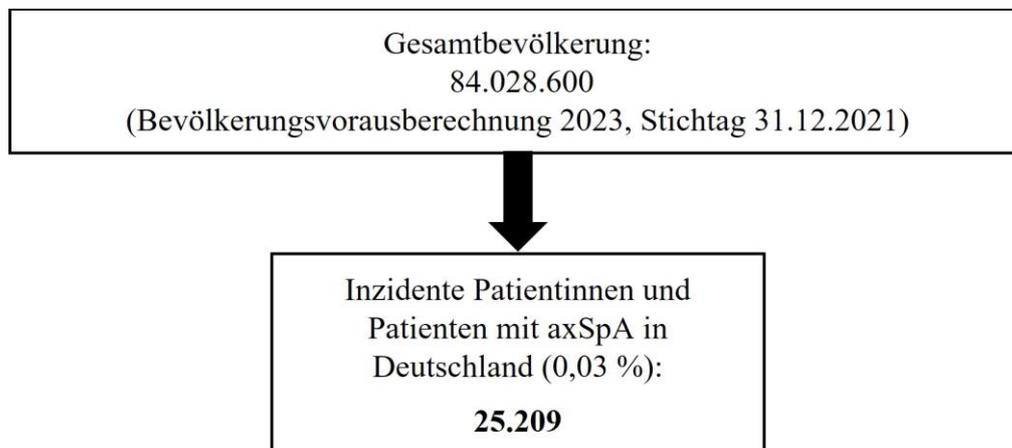


Abbildung 3-8: Inzidente Patientinnen und Patienten mit axSpA in Deutschland

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.

Aus der Literatur liegen keine Angaben zur Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz in den nächsten fünf Jahren vor. Aufgrund der konstanten Angaben zur Prävalenz in der Literatur werden keine Änderungen in den folgenden Jahren erwartet (144, 147-151). Somit wurden die Angaben zur Prävalenz bzw. Inzidenz der (erwachsenen) Patientinnen und Patienten mit axSpA basierend auf der voraussichtlichen Bevölkerungsentwicklung für die Jahre 2024 bis 2028 mit 0,34 % (Prävalenz axSpA) bzw. 0,03 % (Inzidenz axSpA) fortgeschrieben (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Voraussichtliche Entwicklung der Ein-Jahres-Prävalenz und -Inzidenz der axSpA in Deutschland für die Jahre 2024-2028

Jahr	Deutsche Gesamtbevölkerung^a	Erwachsene deutsche Gesamtbevölkerung^a	Prävalenz axSpA in der erwachsenen Gesamtbevölkerung^b	Inzidenz axSpA in der Gesamtbevölkerung^c
2024	84.018.600	69.705.200	236.998	25.206
2025	84.000.900	69.652.600	236.819	25.200
2026	83.969.100	69.600.800	236.643	25.191
2027	83.917.100	69.519.500	236.366	25.175
2028	83.845.100	69.439.200	236.093	25.154

a: Der Bevölkerungsstand stammt aus der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Destatis) mit Stichtag 31.12.2021 (146)
b: Anteil der prävalenten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit axSpA: 0,34 % (138)
c: Anteil der inzidenten Patientinnen und Patienten mit axSpA: 0,03 % (144)

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 Abschnitt 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 3-8: 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)
Bimekizumab <u>Teilanwendungsgebiet A1</u> Erwachsene mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben.	14.395	12.711
<u>Teilanwendungsgebiet A2</u> Erwachsene mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt.	7.751	6.844
Bimekizumab <u>Teilanwendungsgebiet B1</u> Erwachsene mit aktiver AS , die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.	11.311	9.987
<u>Teilanwendungsgebiet B2</u> Erwachsene mit aktiver AS , die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt.	6.090	5.378
Quellen: (145, 154, 155)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 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.

Im Folgenden werden die einzelnen Schritte zur Herleitung der Zielpopulation und der Teilanwendungsgebiete A1, A2, B1 und B2 beschrieben. Dazu werden die Annahmen aus der GKV-Routinedatenanalyse des Ixekizumab-Dossiers herangezogen (138). Diese Daten wurden im Beschluss des G-BA zum Wirkstoff Ixekizumab (Vorgangsnummer 2020-08-01-D-569) akzeptiert und für dieses Nutzenbewertungsverfahren sowie alle folgenden Verfahren in der Indikation axSpA (bzw. nr-axSpA und AS) vom G-BA für die Angabe der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation sowie der Teilanwendungsgebiete zugrunde gelegt (139-142).

Die Berechnungen zur Zielpopulation wurden in Excel mit nicht gerundeten Zahlen durchgeführt, sofern nicht anders ausgewiesen. Zur vereinfachten Darstellung werden Anteile in Prozent auf maximal drei Nachkommstellen gerundet sowie Angaben zu Patientenzahlen als ganze gerundete Zahlen dargestellt (145).

Herleitung der Zielpopulation

Bimekizumab (Bimzelx[®]) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver axSpA. Das Anwendungsgebiet der axSpA unterteilt sich weiter in erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver nr-axSpA sowie erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver AS (88). Entsprechend der Ausprägung der axSpA und der Vorbehandlung wird die Zielpopulation vom G-BA in die folgenden vier Teilanwendungsgebiete aufgeteilt:

- Teilanwendungsgebiet A1: Erwachsene mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die unzureichend auf eine NSAR-Therapie angesprochen haben. Diese Patientinnen und Patienten sind erstmalig für eine bDMARD-Therapie indiziert.
- Teilanwendungsgebiet A2: Erwachsene mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt. Für diese Patientinnen und Patienten ist somit der Wechsel auf ein anderes bDMARD indiziert.
- Teilanwendungsgebiet B1: Erwachsene mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. Diese Patientinnen und Patienten sind erstmalig für eine bDMARD-Therapie indiziert.

- Teilanwendungsgebiet B2: Erwachsene mit aktiver AS, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt. Für diese Patientinnen und Patienten ist somit der Wechsel auf ein anderes bDMARD indiziert.

Die Herleitung der Anzahl an Patientinnen und Patienten, die gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet für eine Behandlung mit Bimekizumab in Frage kommen, erfolgte in mehreren Schritten (Abbildung 3-9).

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

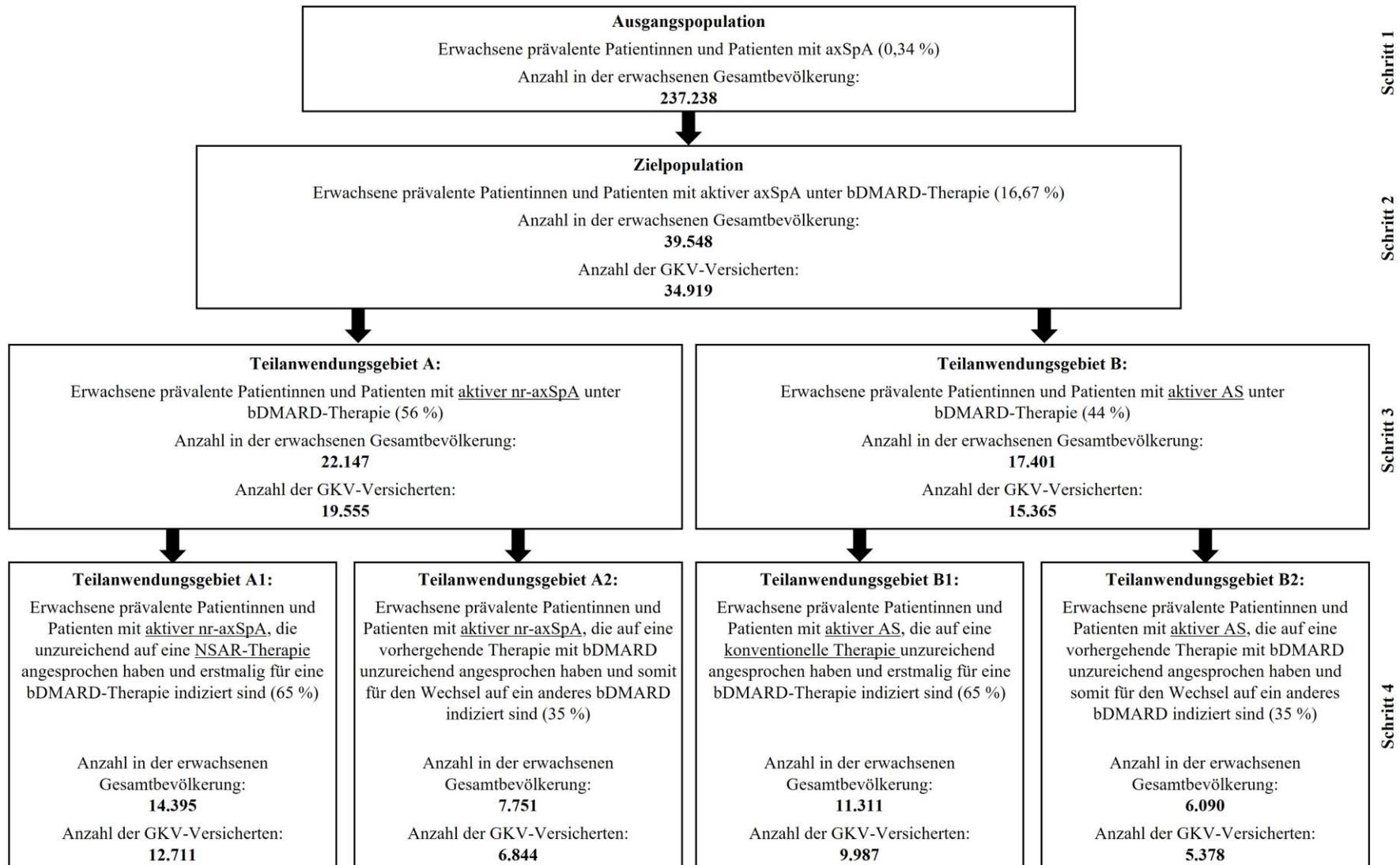


Abbildung 3-9: Herleitung zur Bestimmung des Anteils der GKV-Versicherten in der Zielpopulation und den Teilanwendungsgebieten A1, A2, B1 und B2

Schritt 1: Anzahl an Patientinnen und Patienten mit axSpA

Als Ausgangspopulation zur Herleitung der Zielpopulation von Bimekizumab im Jahr 2023 diente die Anzahl der prävalenten erwachsenen Patientinnen und Patienten mit axSpA in der erwachsenen Gesamtbevölkerung. Diese wurde im Rahmen der Prävalenzberechnung ermittelt und umfasst 237.238 Patientinnen und Patienten bzw. entspricht einem Anteil von 0,34 % (Abbildung 3-9 und Abschnitt 3.2.3).

Schritt 2: Anzahl an erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver axSpA, die auf eine vorherige Therapie mit NSAR bzw. konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Gemäß den internationalen Leitlinien wird für die axSpA als Erstlinientherapie eine Behandlung mit NSAR (konventionelle Therapie) empfohlen (1, 80). Ferner gibt es keine unterschiedlichen Therapieempfehlungen für die beiden Krankheitsausprägungen nr-axSpA und AS. Es wird empfohlen, dass Patientinnen und Patienten, die auf eine Therapie mit NSAR nicht ausreichend ansprechen oder diese nicht vertragen, mit einem bDMARD behandelt werden. Da diese Patientinnen und Patienten eine anhaltend hohe Krankheitsaktivität haben, die weiterhin behandlungsbedürftig ist, wird angenommen, dass bei diesen Patientinnen und Patienten eine aktive axSpA vorliegt.

Im Rahmen der GKV-Routinedatenanalyse des Ixekizumab-Dossiers wurde über die Arzneimittelverordnungen ermittelt, dass 16,67 % der erwachsenen Patientinnen und Patienten eine bDMARD-Therapie erhielten und somit auf eine konventionelle Therapie bzw. Therapie mit NSAR nicht angesprochen oder diese nicht vertragen hatten (Zielpopulation) (138). Aufgrund der anhaltend hohen Krankheitsaktivität waren die Patientinnen und Patienten weiterhin behandlungsbedürftig, sodass angenommen wurde, dass bei diesen Patientinnen und Patienten eine aktive axSpA vorlag.

Im Jahr 2023 waren 74.194.830 Menschen und somit 88,30 % der deutschen Gesamtbevölkerung in einer GKV versichert (145, 156). Demnach umfasst die Zielpopulation von Bimekizumab in der Indikation axSpA für 2023 39.548 Patientinnen und Patienten in der erwachsenen Gesamtbevölkerung, von denen 34.919 GKV-Versicherte waren (Abbildung 3-9) (145).

Schritt 3: Anzahl an erwachsenen Patientinnen und Patienten in den Teilanwendungsgebieten A (nr-axSpA) und B (AS)

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit aktiver nr-axSpA bzw. aktiver AS, die auf eine Therapie mit NSAR bzw. auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, wurde basierend auf einer Publikation von Braun et al. berechnet. Gemäß dieser war der Anteil an Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA (56 %) und der Anteil an Patientinnen und Patienten mit AS (44 %) ähnlich (157). Diese Verteilung wird durch eine weitere Publikation unterstützt (158).

Anzahl der Patientinnen und Patienten in Teilanwendungsgebiet A (aktive nr-axSpA)

Im Jahr 2023 lag die Anzahl prävalenter erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver nr-axSpA, die unzureichend auf eine NSAR-Therapie angesprochen oder diese nicht vertragen haben bei 22.147 in der erwachsenen Gesamtbevölkerung, von denen 19.555 GKV-Versicherte waren (Abbildung 3-9) (145).

Anzahl der Patientinnen und Patienten in Teilanwendungsgebiet B (aktive AS)

Im Jahr 2023 lag die Anzahl prävalenter erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver AS, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen oder diese nicht vertragen haben bei 17.401 in der erwachsenen Gesamtbevölkerung, von denen 15.365 GKV-Versicherte waren (Abbildung 3-9) (145).

Schritt 4: Anzahl an erwachsenen Patientinnen und Patienten in den Teilanwendungsgebieten A1, A2, B1 und B2

Die Teilanwendungsgebiete A (erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver nr-axSpA) und B (erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver AS) werden vom G-BA entsprechend der Vorbehandlung in die folgenden vier Teilanwendungsgebiete A1, A2, B1 und B2 aufgeteilt:

- Teilanwendungsgebiet A1: Erwachsene mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die unzureichend auf eine NSAR-Therapie angesprochen haben. Diese Patientinnen und Patienten sind erstmalig für eine bDMARD-Therapie indiziert.
- Teilanwendungsgebiet A2: Erwachsene mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt. Für diese Patientinnen und Patienten ist somit der Wechsel auf ein anderes bDMARD indiziert.
- Teilanwendungsgebiet B1: Erwachsene mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. Diese Patientinnen und Patienten sind erstmalig für eine bDMARD-Therapie indiziert.
- Teilanwendungsgebiet B2: Erwachsene mit aktiver AS, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt. Für diese Patientinnen und Patienten ist somit der Wechsel auf ein anderes bDMARD indiziert.

Anzahl der Patientinnen und Patienten in Teilanwendungsgebiet A1 und B1 (erstmalig für eine bDMARD-Therapie indiziert)

In der Literatur und im Ixekizumab-Dossier wird für Patientinnen und Patienten mit axSpA, die erstmalig mit einem bDMARD behandelt werden ein Anteil von 60 - 70 % angegeben (138, 159, 160). Da in den Quellen keine weitere Unterteilung zu den beiden Krankheitsausprägungen nr-axSpA und AS erfolgt, sondern der Anteil von 60 - 70% für alle Patientinnen und Patienten mit axSpA gilt, werden die Angaben sowohl für die Herleitung des Teilanwendungsgebietes A1 als auch für das Teilanwendungsgebiet B1 herangezogen.

In diesen Teilanwendungsgebieten handelt es sich um erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver nr-axSpA bzw. aktiver AS, die auf NSAR bzw. eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben und gemäß internationalen Leitlinien erstmalig für eine bDMARD-Therapie indiziert sind. Die weitere Berechnung erfolgt mit dem Mittelwert der Prozentspanne 60 - 70%, sodass mit einem Anteil von 65 % gerechnet wurde (145).

Anzahl der Patientinnen und Patienten in Teilanwendungsgebiet A1

Im Jahr 2023 lag die Anzahl prävalenter erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver nr-axSpA, die unzureichend auf eine NSAR-Therapie angesprochen haben und erstmalig für ein bDMARD indiziert sind bei 14.395 in der erwachsenen Gesamtbevölkerung, von denen 12.711 GKV-Versicherte waren (Abbildung 3-9) (145).

Anzahl der Patientinnen und Patienten in Teilanwendungsgebiet B1

Im Jahr 2023 lag die Anzahl prävalenter erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver AS, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen oder diese nicht vertragen haben und erstmalig für ein bDMARD indiziert sind bei 11.311 in der erwachsenen Gesamtbevölkerung, von denen 9.987 GKV-Versicherte waren (Abbildung 3-9) (145).

Anzahl der Patientinnen und Patienten in Teilanwendungsgebiet A2 und B2 (für einen Wechsel auf eine andere bDMARD-Therapie indiziert)

Unter der im vorherigen Abschnitt genannten Annahme, dass 60 - 70 % der Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA bzw. AS erstmalig für eine Therapie mit einem bDMARD indiziert sind, sprechen folglich 30 - 40 % der Patientinnen und Patienten mit aktiver nr-axSpA bzw. mit aktiver AS nur unzureichend auf eine bDMARD Therapie an, was dem Teilanwendungsgebiet A2 bzw. B2 entspricht. Für die Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in den Teilanwendungsgebieten A2 und B2 wurde der Mittelwert der Prozentspanne aus der Literatur herangezogen, sodass mit einem Anteil von 35 % gerechnet wurde (145).

Anzahl der Patientinnen und Patienten in Teilanwendungsgebiet A2

Im Jahr 2023 lag die Anzahl prävalenter erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver nr-axSpA, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt und die für einen Wechsel auf ein anderes bDMARD indiziert sind bei 7.751 in der erwachsenen Gesamtbevölkerung, von denen 6.844 GKV-Versicherte waren (Abbildung 3-9) (145).

Anzahl der Patientinnen und Patienten in Teilanwendungsgebiet B2

Im Jahr 2023 lag die Anzahl prävalenter erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver AS, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt und die für einen Wechsel auf ein anderes bDMARD indiziert sind bei 6.090 in der erwachsenen Gesamtbevölkerung, von denen 5.378 GKV-Versicherte waren (Abbildung 3-9) (145).

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
Bimekizumab	<u>Teilanwendungsgebiet A1</u> Erwachsene mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die unzureichend auf eine NSAR-Therapie angesprochen haben	Zusatznutzen nicht belegt	12.711
	<u>Teilanwendungsgebiet A2</u> Erwachsene mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt	Zusatznutzen nicht belegt	6.844
	<u>Teilanwendungsgebiet B1</u> Erwachsene mit aktiver AS , die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben	Zusatznutzen nicht belegt	9.987
	<u>Teilanwendungsgebiet B2</u> Erwachsene mit AS , die auf eine vorherige Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorlag	Zusatznutzen nicht belegt	5.378

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 Zusatznutzen von Bimekizumab für Patientinnen und Patienten in den Teilanwendungsgebieten A1, A2, B1 und B2 ist nicht belegt. Die Herleitung der Patientenzahlen wurde in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 ausführlich beschrieben.

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.

Für die Beschreibung der Erkrankung und die Charakterisierung der Zielpopulation sowie für die Erläuterungen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der axSpA wurde eine orientierende Literaturrecherche in der Datenbank PubMed durchgeführt. Darüber hinaus wurden Quellen der UCB Pharma GmbH herangezogen. Des Weiteren wurden Informationen aus den internationalen Leitlinien (1, 80) sowie aus den Fachinformationen der in der Indikation axSpA zugelassenen Arzneimittel entnommen (89-92, 94-107).

Die Angaben zum Bevölkerungsstand in Deutschland und zur Anzahl der GKV-Versicherten wurden den veröffentlichten Statistiken auf den Internetseiten des Statistischen Bundesamtes (146) bzw. des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen (156). Darüber hinaus wurden die Angaben der GKV-Routineanalysen des Ixekizumab-Dossiers und des Secukinumab-Dossiers für die Berechnungen der Prävalenz, Inzidenz und Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation genutzt (138, 144). Für aktuelle Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der axSpA wurde eine orientierende Literaturrecherche in der Datenbank PubMed durchgeführt, wobei die Suche auf europäische Literatur eingeschränkt wurde.

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. Kiltz U, Braun J, Becker A, Chenot JF, Dreimann M, Hammel L, et al. Langfassung zur S3-Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen, Update 2019: Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften und weiterer Organisationen. *Z Rheumatol.* 2019;78(Suppl 1):3-64.
2. López-Medina C, Molto A, Claudepierre P, Dougados M. Clinical manifestations, disease activity and disease burden of radiographic versus non-radiographic axial spondyloarthritis over 5 years of follow-up in the DESIR cohort. *Annals of the rheumatic diseases.* 2020;79(2):209-216.
3. Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Annals of the rheumatic diseases.* 2009;68(6):770-776.
4. Protopopov M, Poddubnyy D. Radiographic progression in non-radiographic axial spondyloarthritis. *Expert Review of Clinical Immunology.* 2018;14(6):525-533.
5. Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases.* 2011;70(8):1369.
6. Rudwaleit M, Sieper J. Referral strategies for early diagnosis of axial spondyloarthritis. *Nature Reviews Rheumatology.* 2012;8(5):262-268.
7. Costantino F, Zeboulon N, Said-Nahal R, Breban M. Radiographic sacroiliitis develops predictably over time in a cohort of familial spondyloarthritis followed longitudinally. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(5):811-817.
8. Zhu W, He X, Cheng K, Zhang L, Chen D, Wang X, et al. Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Res.* 2019;7:22.
9. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet.* 2007;369(9570):1379-1390.
10. Bedaiwi M, Sari I, Thavaneswaran A, Ayearst R, Haroon N, Inman RD. Fatigue in Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: Analysis from a Longitudinal Observation Cohort. *The Journal of rheumatology.* 2015;42(12):2354-2360.
11. Wadeley A, Clarke E, Leverment S, Sengupta R. Sleep in ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: associations with disease activity, gender and mood. *Clin Rheumatol.* 2018;37(4):1045-1052.
12. Ciurea A, Scherer A, Exer P, Bernhard J, Dudler J, Beyeler B, et al. Tumor necrosis factor α inhibition in radiographic and nonradiographic axial spondyloarthritis: results from a large observational cohort. *Arthritis Rheum.* 2013;65(12):3096-3106.
13. Michelena X, López-Medina C, Marzo-Ortega H. Non-radiographic versus radiographic axSpA: what's in a name? *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(Suppl4):iv18-iv24.

14. Citera G SE, Cavalieri M, Campusano RR, Orozco MC, Sommerfleck FA, Zamora N and Capelusnik D. Uveitis, the Most Faithful Partner of Axial Spondyloarthritis. *Annals of Arthritis and Clinical Rheumatology*. 2020;3(1).
15. Evans J SM, Raine T, et al. AB0719 PREVALENCE OF UNDIAGNOSED AXIAL SPONDYLOARTHRITIS IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW AND PRIMARY RESEARCH STUDY. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019;78:1822-1823.
16. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1000-1008.
17. Dougados M, Sepriano A, Molto A, van Lunteren M, Ramiro S, de Hooge M, et al. Sacroiliac radiographic progression in recent onset axial spondyloarthritis: the 5-year data of the DESIR cohort. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(11):1823-1828.
18. Zhao SS, Robertson S, Reich T, Harrison NL, Moots RJ, Goodson NJ. Prevalence and impact of comorbidities in axial spondyloarthritis: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(Suppl4):iv47-iv57.
19. Jones GT, Mallawaarachchi B, Shim J, Lock J, Macfarlane GJ. The prevalence of fibromyalgia in axial spondyloarthritis. *Rheumatology international*. 2020;40(10):1581-1591.
20. Ramírez J, Nieto-González JC, Curbelo Rodríguez R, Castañeda S, Carmona L. Prevalence and risk factors for osteoporosis and fractures in axial spondyloarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2018;48(1):44-52.
21. Gökşenoğlu G, Buğdaycı D, Paker N, Yıldırım MA, Etlı Ö. The prevalence of comorbidity and predictors in ankylosing spondylitis. *Turk J Phys Med Rehabil*. 2019;65(2):132-138.
22. D'Angelo S, Gilio M, D'Attino RM, Gualberti G, Merolla R, di Luzio Paparatti U, et al. Observational study on the QUality of life of Italian Axial SpondyloARthritis patients (QUASAR): baseline data. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(5):748-755.
23. Meesters JJ, Bremander A, Bergman S, Petersson IF, Turkiewicz A, Englund M. The risk for depression in patients with ankylosing spondylitis: a population-based cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(5):418.
24. Malesci D, Niglio A, Mennillo GA, Buono R, Valentini G, La Montagna G. High prevalence of metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2007;26(5):710.
25. Betancur G OM, Schneeberger E, Lizarraga A, Zamora N, Sommerfleck FA, Citera G. Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome in Patients with Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67 (suppl 10).
26. Deodhar A, Mease PJ, Reveille JD, Curtis JR, Chen S, Malhotra K, et al. Frequency of Axial Spondyloarthritis Diagnosis Among Patients Seen by US Rheumatologists for Evaluation of Chronic Back Pain. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(7):1669-1676.
27. de Winter JJ, van Mens LJ, van der Heijde D, Landewé R, Baeten DL. Prevalence of peripheral and extra-articular disease in ankylosing spondylitis versus non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2016;18(1):196.
28. Huscher D, Thiele K, Rudwaleit M, Albrecht KC, Bischoff S, Krause A, et al. Trends in treatment and outcomes of ankylosing spondylitis in outpatient rheumatological care in Germany between 2000 and 2012. *RMD Open*. 2015;1(1):e000033.

29. Boonen A, Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Bukowski JF, Valluri S, et al. The burden of non-radiographic axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44(5):556-562.
30. Rusman T, van Bentum RE, van der Horst-Bruinsma IE. Sex and gender differences in axial spondyloarthritis: myths and truths. *Rheumatology (Oxford, England).* 2020;59(Suppl4):iv38-iv46.
31. Neuenschwander R, Hebeisen M, Micheroli R, Bürki K, Exer P, Niedermann K, et al. Differences between men and women with nonradiographic axial spondyloarthritis: clinical characteristics and treatment effectiveness in a real-life prospective cohort. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):233.
32. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Annals of the rheumatic diseases.* 2002;61 Suppl 3(Suppl 3):iii8-18.
33. Jiménez-Balderas FJ, Mintz G. Ankylosing spondylitis: clinical course in women and men. *The Journal of rheumatology.* 1993;20(12):2069-2072.
34. Michelsen B, Fiane R, Diamantopoulos AP, Soldal DM, Hansen IJ, Sokka T, et al. A comparison of disease burden in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. *PLoS One.* 2015;10(4):e0123582.
35. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Märker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum.* 2009;60(3):717-727.
36. Alkan BM, Fidan F, Erten Ş, Aksekili H, Alemdar A, Eroğlu E, et al. Fatigue and correlation with disease-specific variables, spinal mobility measures, and health-related quality of life in ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol.* 2013;23(6):1101-1107.
37. Bianchi WA, Elias FR, Carneiro S, Bortoluzzo AB, Gonçalves CR, da Silva JA, et al. Assessment of fatigue in a large series of 1492 Brazilian patients with Spondyloarthritis. *Mod Rheumatol.* 2014;24(6):980-984.
38. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, Igelmann M, Kalthoff L, Klink C, et al. Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(9):1415-1422.
39. Garrido-Cumbrera M, Poddubnyy D, Gossec L, Gálvez-Ruiz D, Bundy C, Mahapatra R, et al. The European Map of Axial Spondyloarthritis: Capturing the Patient Perspective-an Analysis of 2846 Patients Across 13 Countries. *Curr Rheumatol Rep.* 2019;21(5):19.
40. Garrido-Cumbrera M, Poddubnyy D, Gossec L, Mahapatra R, Bundy C, Makri S, et al. Gender differences in patient journey to diagnosis and disease outcomes: results from the European Map of Axial Spondyloarthritis (EMAS). *Clin Rheumatol.* 2021;40(7):2753-2761.
41. Jacobsson LT, Husmark T, Theander E, Henriksson K, Johansson M, Büsch K. Quality of Life in Patients With Axial Spondyloarthritis in Clinical Practice In Sweden: Baseline Results From A Longitudinal Study. *Value Health.* 2014;17(7):A386.
42. Roeterink A dHM, vd Vijver J, et al, . THU0063 A Substantial Decrease in Work Productivity and Physical Health-Related Quality of Life in Patients with Chronic Back Pain in the Space-Cohort. *Annals of the rheumatic diseases.* 2014;73 (Suppl2):198.
43. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases.* 2003;62(1):20-26.

44. Hunter T, Sandoval D, Booth N, Holdsworth E, Deodhar A. Comparing symptoms, treatment patterns, and quality of life of ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis patients in the USA: findings from a patient and rheumatologist Survey. *Clin Rheumatol.* 2021;40(8):3161-3167.
45. Boonen A, Chorus A, Miedema H, van der Heijde D, Landewé R, Schouten H, et al. Withdrawal from labour force due to work disability in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases.* 2001;60(11):1033-1039.
46. Boonen A, Chorus A, Miedema H, van der Heijde D, van der Tempel H, van der Linden S. Employment, work disability, and work days lost in patients with ankylosing spondylitis: a cross sectional study of Dutch patients. *Annals of the rheumatic diseases.* 2001;60(4):353-358.
47. Deodhar A, Strand V, Kay J, Braun J. The term 'non-radiographic axial spondyloarthritis' is much more important to classify than to diagnose patients with axial spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases.* 2016;75(5):791-794.
48. Dean LE, Macfarlane GJ, Jones GT. Differences in the prevalence of ankylosing spondylitis in primary and secondary care: only one-third of patients are managed in rheumatology. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(10):1820-1825.
49. Deodhar A, Mittal M, Reilly P, Bao Y, Manthena S, Anderson J, et al. Ankylosing spondylitis diagnosis in US patients with back pain: identifying providers involved and factors associated with rheumatology referral delay. *Clin Rheumatol.* 2016;35(7):1769-1776.
50. Magrey M, Yi E, Wolin D, Price M, Chirila C, Davenport E, et al. Understanding Barriers in the Pathway to Diagnosis of Ankylosing Spondylitis: Results From a US Survey of 1690 Physicians From 10 Specialties. *ACR Open Rheumatol.* 2020;2(10):616-626.
51. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Conde RA, Costallat LT, Samara AM, Bértolo MB. Undifferentiated spondyloarthritis: a longterm followup. *The Journal of rheumatology.* 2010;37(6):1195-1199.
52. Chung HY, Machado P, van der Heijde D, D'Agostino MA, Dougados M. HLA-B27 positive patients differ from HLA-B27 negative patients in clinical presentation and imaging: results from the DESIR cohort of patients with recent onset axial spondyloarthritis. *Annals of the rheumatic diseases.* 2011;70(11):1930-1936.
53. Brown MA, Pile KD, Kennedy LG, Calin A, Darke C, Bell J, et al. HLA class I associations of ankylosing spondylitis in the white population in the United Kingdom. *Annals of the rheumatic diseases.* 1996;55(4):268-270.
54. Huhtinen M, Karma A. HLA-B27 typing in the categorisation of uveitis in a HLA-B27 rich population. *Br J Ophthalmol.* 2000;84(4):413-416.
55. Bowness P. HLA-B27. *Annual Review of Immunology.* 2015;33(1):29-48.
56. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, Dougados M, de Vlam K, Mielants H, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *The Journal of rheumatology.* 1999;26(4):980-984.
57. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):361-368.
58. Proft F, Poddubnyy D. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis: recent insights and impact of new classification criteria. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2018;10(5-6):129-139.

59. Ward MM. Outcomes in ankylosing spondylitis: what makes the assessment of treatment effects in ankylosing spondylitis different? *Annals of the rheumatic diseases*. 2006;65 Suppl 3(Suppl 3):iii25-28.
60. Ghosh N, Ruderman EM. Nonradiographic axial spondyloarthritis: clinical and therapeutic relevance. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):286.
61. Deodhar AA, Kumthekar A, Dubreuil M. Minimal disease activity in axial spondyloarthritis: the need of the hour and a proposal for development. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(4):293-297.
62. Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(1):47-53.
63. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:47-58.
64. Ranganathan V, Gracey E, Brown MA, Inman RD, Haroon N. Pathogenesis of ankylosing spondylitis - recent advances and future directions. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(6):359-367.
65. Torgutalp M, Poddubnyy D. IL-17 inhibition in axial spondyloarthritis: current and future perspectives. *Expert Opin Biol Ther*. 2019;19(7):631-641.
66. de Koning A, Schoones JW, van der Heijde D, van Gaalen FA. Pathophysiology of axial spondyloarthritis: Consensus and controversies. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(5):e12913.
67. McGonagle DG, McInnes IB, Kirkham BW, Sherlock J, Moots R. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019;78(9):1167-1178.
68. Sieper J, Appel H, Braun J, Rudwaleit M. Critical appraisal of assessment of structural damage in ankylosing spondylitis: implications for treatment outcomes. *Arthritis Rheum*. 2008;58(3):649-656.
69. Simone D, Al Mossawi MH, Bowness P. Progress in our understanding of the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(suppl_6):vi4-vi9.
70. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(8):2091-2102.
71. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet*. 1998;352(9134):1137-1140.
72. McGonagle D, Gibbon W, O'Connor P, Green M, Pease C, Emery P. Characteristic magnetic resonance imaging enthesal changes of knee synovitis in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1998;41(4):694-700.
73. Paramarta JE, van der Leij C, Gofita I, Yeremenko N, van de Sande MG, de Hair MJ, et al. Peripheral joint inflammation in early onset spondyloarthritis is not specifically related to enthesitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(4):735-740.

74. Jacques P, McGonagle D. The role of mechanical stress in the pathogenesis of spondyloarthritis and how to combat it. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28(5):703-710.
75. Brown MA. Progress in the genetics of ankylosing spondylitis. *Brief Funct Genomics.* 2011;10(5):249-257.
76. Kulski JK, Shiina T, Dijkstra JM. Genomic Diversity of the Major Histocompatibility Complex in Health and Disease. *Cells.* 2019;8(10).
77. Gladman DD. Clinical, radiological, and functional assessment in psoriatic arthritis: is it different from other inflammatory joint diseases? *Annals of the rheumatic diseases.* 2006;65 Suppl 3(Suppl 3):iii22-24.
78. Tsui FW, Tsui HW, Akram A, Haroon N, Inman RD. The genetic basis of ankylosing spondylitis: new insights into disease pathogenesis. *Appl Clin Genet.* 2014;7:105-115.
79. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, Felson DT, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2001;44(8):1876-1886.
80. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Annals of the rheumatic diseases.* 2022.
81. Navarro-Compán V, Machado PM. Spondyloarthropathies: Sacroiliac joint radiographic progression - speed and determinants. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(7):380-382.
82. Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases.* 2006;65(4):423-432.
83. Kroon FP, van der Burg LR, Ramiro S, Landewé RB, Buchbinder R, Falzon L, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(7):Cd010952.
84. Wanders A, Heijde D, Landewé R, Béhier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52(6):1756-1765.
85. Kroon F, Landewé R, Dougados M, van der Heijde D. Continuous NSAID use reverts the effects of inflammation on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases.* 2012;71(10):1623-1629.
86. European Medicines Agency (EMA). EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders.; 2022.
87. Fragoulis GE, Siebert S. Treatment strategies in axial spondyloarthritis: what, when and how? *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(Suppl4):iv79-iv89.
88. UCB Pharma S.A. Fachinformation Bimzelx® 160 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen (Stand 06/2023). 2023.
89. Eli Lilly and Company (Ireland) Limited. Fachinformation Taltz® (Stand 01/2023). 2023.
90. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx® 150 mg/-300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Cosentyx® 150 mg/-300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand 01/2023). 2023.

91. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation XELJANZ[®] 5 mg/ 10 mg Filmtabletten (Stand 03/2023). 2023.
92. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation RINVOQ[®] 15 mg/30 mg/ 45 mg Retardtabletten (Stand 03/2023). 2023.
93. Chen J, Lin S, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. Cochrane Database Syst Rev. 2014(11):Cd004800.
94. acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation Dexamethason acis[®] Injektionslösung (Stand 02/2022). 2022.
95. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Aspirin[®] (Stand 02/2022). 2022.
96. ratiopharm GmbH. Fachinformation Diclofenac-ratiopharm[®] magensaftresistente Tabletten (Stand 08/2022). 2022.
97. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Ibuprofen AbZ 600 mg/800 mg Filmtabletten (Stand 09/2022). 2022.
98. Mylan Healthcare GmbH. Fachinformation Rheumon[®] i. m. (Stand 03/2019). 2019.
99. Mylan Germany GmbH. Fachinformation Celecoxib Mylan Hartkapseln (Stand 03/2020). 2020.
100. ALIUD PHARMA GmbH. Fachinformation Indometacin AL 50 (Stand 09/2022). 2022.
101. ratiopharm GmbH. Fachinformation Meloxicam-ratiopharm[®] Tabletten (Stand 08/2022). 2022.
102. Hexal AG. Fachinformation Sulfasalazin HEXAL[®] (Stand 04/2020). 2020.
103. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira[®] 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, Humira[®] 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen (Stand 06/2021). 2021.
104. UCB Pharma S.A. Fachinformation Cimzia[®] 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand 06/2022). 2022.
105. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi[®] 100 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Stand 02/2023). 2023.
106. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Enbrel[®] 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen (Stand 05/2022). 2022.
107. Janssen Biologics B.V. Fachinformation REMICADE[®] 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand 02/2022). 2022.
108. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. Annals of the rheumatic diseases. 2014;73(1):101-107.
109. Baraliakos X, Kiltz U, Peters S, Appel H, Dybowski F, Igelmann M, et al. Efficiency of treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs according to current recommendations in patients with radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis. Rheumatology (Oxford). 2017;56(1):95-102.
110. Hammitzsch A, Lorenz G, Moog P. Impact of Janus Kinase Inhibition on the Treatment of Axial Spondyloarthropathies. Front Immunol. 2020;11:591176.
111. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. Lancet. 2011;377(9783):2127-2137.
112. Sepriano A, Regel A, van der Heijde D, Braun J, Baraliakos X, Landewé R, et al. Efficacy and safety of biological and targeted-synthetic DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. RMD Open. 2017;3(1):e000396.

113. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Brown LS, Lavie F, Pangan AL. Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(5):700-706.
114. Kiltz U, Braun J. Aktuelle Therapie der axialen Spondyloarthritis: Klinische Wirksamkeit. *Z Rheumatol*. 2020;79(1):13-22.
115. Deodhar A, Strand V, Conaghan PG, Sullivan E, Blackburn S, Tian H, et al. Unmet needs in ankylosing spondylitis patients receiving tumour necrosis factor inhibitor therapy; results from a large multinational real-world study. *BMC Rheumatol*. 2020;4:19.
116. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Rodevand E, Koldingsnes W, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(1):157-163.
117. Navarro-Compan V, Plasencia-Rodriguez C, de Miguel E, Diaz Del Campo P, Balsa A, Gratacos J. Switching biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with axial spondyloarthritis: results from a systematic literature review. *RMD Open*. 2017;3(2):e000524.
118. Dougados M, Wei JC, Landewe R, Sieper J, Baraliakos X, Van den Bosch F, et al. 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). *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(2):176-185.
119. FitzGerald O, Ogdie A, Chandran V, Coates LC, Kavanaugh A, Tillett W, et al. Psoriatic arthritis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021;7(1):59.
120. Mease P, Charles-Schoeman C, Cohen S, Fallon L, Woolcott J, Yun H, et al. Incidence of venous and arterial thromboembolic events reported in the tofacitinib rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis development programmes and from real-world data. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(11):1400-1413.
121. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2022;386(4):316-326.
122. Alawadhi A, Alawneh K, Alzahrani ZA. The effect of neutralizing antibodies on the sustainable efficacy of biologic therapies: what's in it for African and Middle Eastern rheumatologists. *Clin Rheumatol*. 2012;31(9):1281-1287.
123. Maroof A, Okoye R, Smallie T, Baeten D, Archer S, Simpson C. Bimekizumab Dual Inhibition of IL-17A and IL-17F Provides Evidence of IL-17F Contribution to Chronic Inflammation in Disease-Relevant Cells [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 69 (suppl 10). 2017.
124. Glatt S, Baeten D, Baker T, Griffiths M, Ionescu L, Lawson ADG, et al. Dual IL-17A and IL-17F neutralisation by bimekizumab in psoriatic arthritis: evidence from preclinical experiments and a randomised placebo-controlled clinical trial that IL-17F contributes to human chronic tissue inflammation. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(4):523-532.
125. Tsukazaki H, Kaito T. The Role of the IL-23/IL-17 Pathway in the Pathogenesis of Spondyloarthritis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17).
126. Shah M, Maroof A, Gikas P, Mittal G, Keen R, Baeten D, et al. Dual neutralisation of IL-17F and IL-17A with bimekizumab blocks inflammation-driven osteogenic differentiation of human periosteal cells. *RMD Open*. 2020;6(2).

127. Cole S, Murray J, Simpson C, Okoye R, Tyson K, Griffiths M, et al. Interleukin (IL)-12 and IL-18 Synergize to Promote MAIT Cell IL-17A and IL-17F Production Independently of IL-23 Signaling. *Front Immunol.* 2020;11:585134.
128. Yang XO, Chang SH, Park H, Nurieva R, Shah B, Acero L, et al. Regulation of inflammatory responses by IL-17F. *J Exp Med.* 2008;205(5):1063-1075.
129. Adams R, Maroof A, Baker T, Lawson ADG, Oliver R, Paveley R, et al. Bimekizumab, a Novel Humanized IgG1 Antibody That Neutralizes Both IL-17A and IL-17F. *Front Immunol.* 2020;11:1894.
130. UCB Biopharma SRL. Clinical Study Report AS0010. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Subjects with Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. 2023.
131. UCB Biopharma SRL. Clinical Study Report AS0011. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Subjects with Active Ankylosing Spondylitis. 2023.
132. van der Heijde D, Deodhar A, Baraliakos X, Brown MA, Dobashi H, Dougados M, et al. Efficacy and safety of bimekizumab in axial spondyloarthritis: results of two parallel phase 3 randomised controlled trials. *Annals of the rheumatic diseases.* 2023.
133. Baraliakos X, Deodhar A, Dougados M, Gensler LS, Molto A, Ramiro S, et al. Safety and Efficacy of Bimekizumab in Patients with Active Ankylosing Spondylitis: 3-Year Results from a Phase 2b Randomized Controlled Trial and its Open-Label Extension Study. *Arthritis Rheumatol.* 2022.
134. Warren RB, Blauvelt A, Bagel J, Papp KA, Yamauchi P, Armstrong A, et al. Bimekizumab versus Adalimumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2021.
135. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Langley RG, Armstrong A, Warren RB, et al. Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10273):487-498.
136. Reich K, Warren RB, Lebwohl M, Gooderham M, Strober B, Langley RG, et al. Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2021.
137. Blauvelt A, Papp KA, Merola JF, Gottlieb AB, Cross N, Madden C, et al. Bimekizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: 60-week results from BE ABLE 2, a randomized, double-blinded, placebo-controlled, phase 2b extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(5):1367-1374.
138. Lilly Deutschland GmbH. Modul 3A. Ixekizumab (Taltz®). 2020.
139. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Axiale Spondyloarthritis). 2021.
140. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Secukinumab (neues Anwendungsgebiet: axiale Spondyloarthritis). 2021.
141. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Upadacitinib (neues Anwendungsgebiet: ankylosierende Spondylitis). 2021.

142. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tofacitinib (Neues Anwendungsgebiet: ankylosierende Spondylitis). 2022.
143. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: axiale Spondyloarthritis, nicht röntgenologisch). 2023.
144. Novartis Pharma GmbH. Modul 3D. Secukinumab (Cosentyx®). 2020.
145. UCB Pharma GmbH. Modul 3D - Berechnungen zur Prävalenz, Inzidenz und Anzahl der Patientinnen und Patienten mit axSpA in der Zielpopulation in Deutschland. 2023.
146. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 12421-0002: Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre (Stichtag: 31.12.2021): 2023. Aufgerufen am: 04.04.2023. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&byypass=true&levelindex=1&levelid=1681378313550#abreadcrumb>.
147. Bakland G, Alsing R, Singh K, Nossent JC. Assessment of SpondyloArthritis International Society criteria for axial spondyloarthritis in chronic back pain patients with a high prevalence of HLA-B27. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(3):448-453.
148. van Hoesen L, Luime J, Han H, Vergouwe Y, Weel A. Identifying axial spondyloarthritis in Dutch primary care patients, ages 20-45 years, with chronic low back pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(3):446-453.
149. Bohn R, Cooney M, Deodhar A, Curtis JR, Golembesky A. Incidence and prevalence of axial spondyloarthritis: methodologic challenges and gaps in the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(2):263-274.
150. Hamilton L, Macgregor A, Toms A, Warmington V, Pinch E, Gaffney K. The prevalence of axial spondyloarthritis in the UK: a cross-sectional cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015;16:392.
151. Rao S, Cifaldi MA, Joshi AD, Shillington A, McGuire M, Wittig B, et al. Prevalence Estimates of Axial Spondyloarthritis among Patients in German Rheumatology Practices [abstract]. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(Suppl 3).
152. Kerola AM, Rollefstad S, Kazemi A, Wibetoe G, Sexton J, Mars N, et al. Psoriatic arthritis, axial spondyloarthritis and rheumatoid arthritis in Norway: nationwide prevalence and use of biologic agents. *Scand J Rheumatol*. 2022:1-9.
153. Poddubnyy D, Sieper J, Akar S, Munoz-Fernandez S, Haibel H, Hojnik M, et al. Characteristics of patients with axial spondyloarthritis by geographic regions: PROOF multicountry observational study baseline results. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(8):3299-3308.
154. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: axiale Spondyloarthritis, nicht-röntgenologisch). 2023.

155. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tofacitinib (Neues Anwendungsgebiet: ankylosierende Spondylitis). 2022.
156. Bundesgesundheitsministerium (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Monatswerte Januar-März 2023 (Stand: 3. April 2023): 2023. Aufgerufen am: 03.04.2023. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Maerz_2023.pdf.
157. Braun J, Mosch T, Fischer I, Kiltz U. Identifikation von Patienten mit axialer Spondyloarthritis in der Primärversorgung (AWAREStudie). *Z Rheumatol.* 2019;78(6):568-576.
158. Baraliakos X, Braun J. Non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: what are the similarities and differences? *RMD Open.* 2015;1(Suppl 1):e000053.
159. Menegatti S, Bianchi E, Rogge L. Anti-TNF Therapy in Spondyloarthritis and Related Diseases, Impact on the Immune System and Prediction of Treatment Responses. *Front Immunol.* 2019;10:382.
160. Deodhar A, Yu D. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(3):343-350.

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 3-18 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 Tabelle 3-8 bis Tabelle 3-18 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Bimekizumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, nachgewiesen durch erhöhtes CRP und/oder MRT, die auf NSAR unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben und zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (1).

Für das Teilanwendungsgebiet A1 „Erwachsene mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben“ und für das Teilanwendungsgebiet A2 „Erwachsene mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt“ wurden die Wirkstoffe Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Ixekizumab oder Secukinumab als zVT bestimmt. Diese zVT wurde zuletzt in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zum Wirkstoff Upadacitinib (Vorgangsnummer 2022-09-01-D-860) festgelegt (2).

Für das Teilanwendungsgebiet B1 „Erwachsene mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben“ und für das Teilanwendungsgebiet B2 „Erwachsene mit aktiver AS, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt“ wurden die Wirkstoffe Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Secukinumab als zVT bestimmt. Diese zVT wurde zuletzt in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zum Wirkstoff Tofacitinib (Vorgangsnummer 2021-12-15-D-764) festgelegt (3).

Die zVT Infliximab kann als Erhaltungstherapie sowohl intravenös als auch subkutan angewendet werden. Basierend auf den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA zum Wirkstoff Tofacitinib (Vorgangsnummer 2021-12-15-D-764) wird die subkutane Darreichungsform im vorliegenden Dossier nicht dargestellt und die Darstellung auf die festbetragsregelte intravenöse Infusionstherapie beschränkt (3).

Im Folgenden werden sowohl für Bimekizumab als zu bewertendes Arzneimittel als auch für die genannten Wirkstoffe der zVT die Kosten für die GKV dargestellt.

Da Patientinnen und Patienten mit axSpA aufgrund ihrer chronischen Erkrankung kontinuierlich und meist ein Leben lang therapiert werden müssen, sind initiale Induktionstherapie-Kosten bezogen auf die Gesamtkosten einer axSpA-Therapie vernachlässigbar gering. Daher werden diese analog zu den vorangegangenen G-BA Beschlüssen zu Upadacitinib in der Indikation nr-axSpA (Vorgangsnummer 2022-09-01-D-860) und Tofacitinib in der Indikation AS (Vorgangsnummer 2021-12-15-D-764) bei der Kostenberechnung in Abschnitt 3.3 nicht berücksichtigt (2, 3). Zudem wird keine maximale Anwendungsdauer angegeben.

Sofern Arzneimittel einer Festbetragsgruppe zugeordnet sind, wird für die Kostenberechnung der Festbetrag herangezogen. Ist ein Wirkstoff keiner Festbetragsgruppe zugeordnet, so werden die Preise der LAUER-TAXE[®] entnommen und das wirtschaftlichste Fertigarzneimittel für die Kostenberechnung berücksichtigt. Wenn für ein Präparat mehrere Packungsgrößen zur Auswahl stehen, wird die wirtschaftlichste Packungsgröße der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

Die Berechnungen wurden in Excel mit nicht gerundeten Zahlen durchgeführt, sofern nicht anders ausgewiesen (4). Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlenwerte in Abschnitt 3.3 bis auf maximal zwei Nachkommastellen gerundet angegeben.

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 ^a	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bimekizumab (Bimzelx [®])	Teilanwendungsgebiet A1, A2, B1, B2	<u>kontinuierlich</u> : alle vier Wochen (160 mg s. c.)	13,0	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Adalimumab (z. B. Humira [®])	Teilanwendungsgebiet A1, A2, B1, B2	<u>kontinuierlich</u> : alle zwei Wochen (40 mg s. c.)	26,1	1
Certolizumab Pegol (Cimzia [®])	Teilanwendungsgebiet A1, A2, B1, B2	<u>kontinuierlich</u> : alle zwei Wochen (200 mg s. c.) oder alle vier Wochen (400 mg s. c.)	26,1 oder 13,0	1
Etanercept (z. B. Enbrel [®])	Teilanwendungsgebiet A1, A2, B1, B2	<u>kontinuierlich</u> : 2 x wöchentlich (25 mg s. c.) oder wöchentlich (50 mg s. c.)	104,3 oder 52,1	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus ^a	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Golimumab ^c (Simponi [®])	Teilanwendungsgebiet A1, A2, B1, B2	<u>kontinuierlich:</u> monatlich (50 mg oder 100 mg s. c.)	12,0	1
Infliximab (z. B. Remicade [®])	Teilanwendungsgebiet B1, B2	<u>kontinuierlich:</u> alle sechs bis acht Wochen (5 mg/kg i. v.)	6,5 - 8,7	1
Ixekizumab (Taltz [®])	Teilanwendungsgebiet A1, A2	<u>kontinuierlich:</u> alle vier Wochen (80 mg s. c.)	13,0	1
Secukinumab ^d (Cosentyx [®])	Teilanwendungsgebiet A1, A2, B1, B2	<u>kontinuierlich:</u> monatlich (150 mg oder 300 mg s. c.)	12,0	1

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

a: Die Behandlungen der Induktionstherapie werden nicht berücksichtigt.
b: Die Berechnungen wurden ungerundet in Excel durchgeführt und auf eine Nachkommastelle gerundet dargestellt.
c: Für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg, die nach drei oder vier Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, ist eine Erhöhung der Dosis von Golimumab auf 100 mg einmal monatlich abzuwägen, wobei das erhöhte Risiko für das Auftreten bestimmter schwerwiegender Nebenwirkungen unter der 100-mg-Dosis im Vergleich zur 50-mg-Dosis zu berücksichtigen ist (5, 6).
d: Laut Fachinformation wird für die Indikation AS eine monatliche Dosis von 150 mg Secukinumab empfohlen. Basierend auf dem klinischen Ansprechen kann die Dosis auf 300 mg erhöht werden (7).
Quellen: (1, 4-12)

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

Die Bezeichnung der Population bezieht sich auf die in Abschnitt 3.2.4 beschriebenen Teilanwendungsgebiete A1, A2, B1 und B2. Die Informationen bezüglich des Behandlungsmodus von Bimekizumab und den Wirkstoffen der zVT wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (1, 5-12). Die Behandlungsdauer beläuft sich für alle Wirkstoffe auf einen Tag pro Behandlung.

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 ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b
Zu bewertendes Arzneimittel			
Bimekizumab (Bimzelx [®])	Teilanwendungs- gebiet A1, A2, B1, B2	<u>kontinuierlich:</u> alle vier Wochen (160 mg s. c.)	13,0
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Adalimumab (z. B. Humira [®])	Teilanwendungs- gebiet A1, A2, B1, B2	<u>kontinuierlich:</u> alle zwei Wochen (40 mg s. c.)	26,1
Certolizumab Pegol (Cimzia [®])	Teilanwendungs- gebiet A1, A2, B1, B2	<u>kontinuierlich:</u> alle zwei Wochen (200 mg s. c.) oder alle vier Wochen (400 mg s. c.)	26,1 oder 13,0
Etanercept (z. B. Enbrel [®])	Teilanwendungs- gebiet A1, A2, B1, B2	<u>kontinuierlich:</u> 2 x wöchentlich (25 mg s. c.) oder wöchentlich (50 mg s. c.)	104,3 oder 52,1
Golimumab ^c (Simponi [®])	Teilanwendungs- gebiet A1, A2, B1, B2	<u>kontinuierlich:</u> monatlich (50 mg oder 100 mg s. c.)	12,0
Infliximab (z. B. Remicade [®])	Teilanwendungs- gebiet B1, B2	<u>kontinuierlich:</u> alle sechs bis acht Wochen (5 mg/kg i. v.)	6,5 - 8,7
Ixekizumab (Taltz [®])	Teilanwendungs- gebiet A1, A2	<u>kontinuierlich:</u> alle vier Wochen (80 mg s. c.)	13,0
Secukinumab ^d (Cosentyx [®])	Teilanwendungs- gebiet A1, A2, B1, B2	<u>kontinuierlich:</u> monatlich (150 mg oder 300 mg s. c.)	12,0

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)^b
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Die Behandlungen der Induktionstherapie werden nicht berücksichtigt. b: Die Berechnungen wurden ungerundet in Excel durchgeführt und auf eine Nachkommastelle gerundet dargestellt. c: Für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg, die nach drei oder vier Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, ist eine Erhöhung der Dosis von Golimumab auf 100 mg einmal monatlich abzuwägen, wobei das erhöhte Risiko für das Auftreten bestimmter schwerwiegender Nebenwirkungen unter der 100-mg-Dosis im Vergleich zur 50-mg-Dosis zu berücksichtigen ist (5, 6). d: Laut Fachinformation wird für die Indikation AS eine monatliche Dosis von 150 mg Secukinumab empfohlen. Basierend auf dem klinischen Ansprechen kann die Dosis auf 300 mg erhöht werden (7).</p> <p>Quellen: (1, 4-12)</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) ^{a, b}	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				
Bimekizumab (Bimzelx [®])	Teilanwendungsgebiet A1, A2, B1, B2	13,0	160 mg	2.085,7 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Adalimumab (z. B. Humira [®])	Teilanwendungsgebiet A1, A2, B1, B2	26,1	40 mg	1.042,9 mg
Certolizumab Pegol (Cimzia [®])	Teilanwendungsgebiet A1, A2, B1, B2	26,1 oder 13,0	200 mg oder 400 mg	5.214,3 mg oder 5.214,3 mg
Etanercept (z. B. Enbrel [®])	Teilanwendungsgebiet A1, A2, B1, B2	104,3 oder 52,1	25 mg oder 50 mg	2.607,1 mg oder 2.607,1 mg
Golimumab ^c (Simponi [®])	Teilanwendungsgebiet A1, A2, B1, B2	12,0	50 mg oder 100 mg	600 mg oder 1.200 mg
Infliximab (z. B. Remicade [®])	Teilanwendungsgebiet B1, B2	6,5 - 8,7	400 mg ^d (5 mg/kg)	2.607,1 mg - 3.476,2 mg
Ixekizumab (Taltz [®])	Teilanwendungsgebiet A1, A2	13,0	80 mg	1.042,9 mg
Secukinumab ^e (Cosentyx [®])	Teilanwendungsgebiet A1, A2, B1, B2	12,0	150 mg oder 300 mg	1.800 mg oder 3.600 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^{a, b}	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)
---	---	--	----------------------------------	---

a: Die Behandlungen der Induktionstherapie werden nicht berücksichtigt.

b: Die Berechnungen wurden ungerundet in Excel durchgeführt und auf eine Nachkommastelle gerundet dargestellt.

c: Für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg, die nach drei oder vier Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, ist eine Erhöhung der Dosis von Golimumab auf 100 mg einmal monatlich abzuwägen, wobei das erhöhte Risiko für das Auftreten bestimmter schwerwiegender Nebenwirkungen unter der 100-mg-Dosis im Vergleich zur 50-mg-Dosis zu berücksichtigen ist (5, 6).

d: Für die Berechnung des gewichtsabhängigen Verbrauchs werden die Angaben des Mikrozensus 2017 herangezogen, nach dem das durchschnittliche Körpergewicht bei 77 kg lag (13). Bei einem Gewicht von 77 kg und einer Dosis von 5 mg/kg werden bei jeder Gabe Infliximab durchschnittlich 385 mg verabreicht. Für eine Dosis von 385 mg müssen daher insgesamt vier Durchstechflaschen mit je 100 mg Pulver rekonstituiert werden.

e: Laut Fachinformation wird für die Indikation AS eine monatliche Dosis von 150 mg Secukinumab empfohlen. Basierend auf dem klinischen Ansprechen kann die Dosis auf 300 mg erhöht werden (7).

Quellen: (1, 4-13)

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).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch der in Tabelle 3-12 genannten Arzneimittel wurde anhand der Angaben zur Dosierung und Behandlungshäufigkeit in den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel ermittelt (1, 5-12). Für den Jahresverbrauch pro Patient wurde die Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr mit dem Verbrauch pro Gabe in Milligramm multipliziert.

Die Berechnung des Jahresverbrauches pro Patient wird im Folgenden am Beispiel von Bimekizumab dargestellt:

Behandlungstage (pro Patient und Jahr) x Verbrauch pro Gabe = Jahresverbrauch (pro Patient)

$$13,0 \times 160 \text{ mg} = 2.085,7 \text{ mg}$$

Für die Berechnung des gewichtsabhängigen Verbrauchs an Infliximab pro Gabe und pro Behandlungsjahr wurde gemäß Mikrozensus 2017 von 77 kg als Durchschnittsgewicht für Patientinnen und Patienten mit axSpA ausgegangen (13). Bei einem Gewicht von 77 kg und einer Dosis von 5 mg/kg werden bei jeder Gabe Infliximab durchschnittlich 385 mg verabreicht. Für eine Dosis über 300 mg müssen insgesamt vier Durchstechflaschen mit je 100 mg Pulver rekonstituiert werden. Da laut Fachinformation die rekonstituierte, gebrauchsfertige Infusionslösung innerhalb von 24 Stunden verwendet werden sollte, ist bei jeder Behandlung mit einem Verwurf zu rechnen (10).

Alle weiteren Berechnungen können der Exceltabelle zur Kostenberechnung entnommen werden (4).

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) in €	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €
Zu bewertendes Arzneimittel		
Bimekizumab (Bimzelx®)	5.998,27 € (2 x 2 Fertigspritzen oder -pens à 160 mg)	5.753,93 € [2,00 € ^a ; 242,34 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
Adalimumab ^c (z. B. Humira®)	2.859,17 € ^d (6 Fertigspritzen oder -pens à 40 mg)	2.857,17 € [2,00 € ^a ; 0,00 € ^e]
Certolizumab Pegol (Cimzia®)	2.859,17 € ^d (3 x 2 Fertigspritzen oder -pens oder Patronen für Dosiergerät à 200 mg)	2.857,17 € [2,00 € ^a ; 0,00 € ^e]
Etanercept ^c (z. B. Enbrel®)	2.859,17 € ^d (24 Fertigspritzen oder -pens à 25 mg)	2.857,17 € [2,00 € ^a ; 0,00 € ^e]
	2.859,17 € ^d (12 Fertigspritzen oder -pens à 50 mg)	2.857,17 € [2,00 € ^a ; 0,00 € ^e]
Golimumab (Simponi®)	2.605,92 € ^d (3 x 1 Fertigspritzen oder Injektoren à 50 mg)	2.603,92 € [2,00 € ^a ; 0,00 € ^e]
	4.810,41 € ^d (3 x 1 Fertigspritzen oder Injektoren à 100 mg)	4.808,41 € [2,00 € ^a ; 0,00 € ^e]

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) in €	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in €
Infliximab ^c (z. B. Remicade [®])	3.490,53 € ^d (5 Durchstechflaschen à 100 mg Pulver)	3.488,53 € [2,00 € ^a ; 0,00 € ^e]
Ixekizumab (Taltz [®])	3.989,28 € (3 x 1 Fertigspritzen oder pens à 80 mg)	3.826,90 € [2,00 € ^a ; 160,38 € ^b]
Secukinumab ^f (Cosentyx [®])	4.653,99 € (3 x 2 Fertigspritzen oder -pens à 150 mg)	4.464,49 € [2,00 € ^a ; 187,50 € ^b]
	4.653,99 € (3 x 1 Fertigspritzen oder -pens à 300 mg)	4.464,49 € [2,00 € ^a ; 187,50 € ^b]
<p>a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (2,00 € pro Packung) b: Herstellerabschlag nach § 130a SGB V c: Für Adalimumab, Etanercept und Infliximab werden beispielhaft die Originalpräparate (Humira[®], Enbrel[®] bzw. Remicade[®]) angegeben. Da diese Wirkstoffe einem Festbetrag unterliegen, bestehen keine Unterschiede zu anderen Präparaten mit dem Wirkstoff Adalimumab, Etanercept bzw. Infliximab. d: Festbetrag e: Gemäß § 130a Abs. 3b Satz 2 SGB V wurde bei festbetragsgebundenen Arzneimitteln ein bereits abgelöster bzw. reduzierter Generikaabschlag (durch Absenkung des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer seit dem 1. Januar 2007) nicht noch einmal berücksichtigt. Es werden ausschließlich die tatsächlichen Herstellerabschläge herangezogen, die in der LAUER-TAXE[®] ausgewiesen sind. f: Die angegebenen Packungen für 150 mg bzw. 300 mg sind gleich wirtschaftlich. Quellen: (14)</p>		

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

Die Wirkstärken, Darreichungsformen, Packungsgrößen sowie die Preise und Rabatte des zu bewertenden Arzneimittels und der Wirkstoffe der zVT wurden der LAUER-TAXE[®] entnommen (Stand: 15.04.2023) (14).

Für erstattungsfähige Arzneimittel, die keiner Festbetragsgruppe zugeordnet sind, ergibt sich der angegebene Preis aus dem Apothekenverkaufspreis (AVP) inklusive Mehrwertsteuer (MwSt.), abzüglich des Herstellerabschlags und des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenrabatts von 2,00 €.

Für unterlagengeschützte Präparate wurde der gesetzliche Herstellerabschlag nach § 130a Absatz (Abs.) 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V von 12 % auf den Herstellerabgabepreis (HAP) für das Jahr 2023 berücksichtigt. Sofern der Abschlag nach Abs. 1 Satz 1 in einer Erstattungsbetragsvereinbarung nach § 130b vor dem 12. November 2022 abgelöst wurde, erhalten die Krankenkassen von Apotheken einen Abschlag in Höhe von 5 % des HAP.

Für festbetragsgebundene Arzneimittel wurde nach § 130a Abs. 3b SGB V ein Rabatt von 10 % auf den HAP berücksichtigt. Entsprechend § 130a Abs. 3b Satz 2 SGB V wurde bei festbetragsgebundenen Arzneimitteln ein bereits abgelöster bzw. reduzierter Generikaabschlag (durch Absenkung des Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (APU) ohne MwSt. seit dem 01.01.2007) nicht noch einmal berücksichtigt. Deshalb werden ausschließlich die tatsächlichen Herstellerabschläge herangezogen, die in der LAUER-TAXE® ausgewiesen sind. Dieses Vorgehen ermöglicht es, die effektiv zu Lasten der GKV anfallenden Jahrestherapiekosten zu kalkulieren (4).

Rabatte gemäß § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel („Generika“) bzw. Preismoratoriumsrabatte nach § 130a Abs. 3a SGB V fallen für die definierten Arzneimittel laut LAUER-TAXE® nicht an.

Es wurde jeweils die wirtschaftlichste Packungsgröße für die Kostenberechnung herangezogen. Falls mehrere Präparate eines Wirkstoffs zur Verfügung standen, wurde auch hier das wirtschaftlichste Präparat gewählt (4).

Für die Wirkstoffe der zVT Adalimumab, Etanercept und Infliximab sind neben den Originalpräparaten Humira®, Enbrel® und Remicade® auch Biosimilar-Präparate verfügbar. Alle Präparate mit den Wirkstoffen Adalimumab, Certolizumab Pegol, Golimumab und Etanercept werden der Festbetragsgruppe 1 der Stufe 2 für TNF α -Inhibitoren zugeordnet (15) und alle Produkte mit dem Wirkstoff Infliximab befinden sich in der Festbetragsgruppe 1 der Stufe 1 (16). Für die Adalimumab-, Etanercept- bzw. Infliximab-Präparate besteht kein preislicher Unterschied zwischen den Original- und Biosimilar-Präparaten. Biosimilar-Präparate können aufgrund des biologischen Herstellungsverfahrens eine ähnliche, jedoch keine identische Wirksamkeit gewährleisten.

Im Folgenden wird die Berechnung der anfallenden Kosten für die GKV (pro Packung), ausgehend vom APU/HAP, am Beispiel von Bimekizumab dargestellt:

1. Berechnung des Apothekeneinkaufspreises (AEP)

Der AEP ergibt sich aus dem APU/HAP zuzüglich 3,15 % Großhandelszuschlag, maximal jedoch 37,80 € und 0,70 € Festzuschlag. Für Bimekizumab ergibt sich daher folgender AEP:

$$\text{APU/HAP (4.846,74 € + 37,80 € (maximaler Großhandelszuschlag) + Festzuschlag (0,70 €))} \\ = 4.885,24 \text{ €}$$

2. Berechnung des Brutto-AVP:

Der Brutto-AVP setzt sich aus dem AEP zuzüglich Apothekenzuschlägen (3 % des AEP und 8,35 €), Notfallpauschale (0,21 €), Förderzuschlag für pharmazeutische Dienstleistungen (0,20 €) und 19 % MwSt. zusammen. Für Bimekizumab ergibt sich entsprechend der folgende Brutto-AVP:

AEP (4.885,24 €) + 3 % Apothekenzuschlag (146,56 €) + fixer Apothekenzuschlag (8,35 €) + Notfallpauschale (0,21 €) + Förderzuschlag für pharmazeutische Dienstleistungen (0,20 €) + 19 % MwSt. (957,71 €)
= 5.998,27 €

3. Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte:

Für Bimekizumab wird ein Herstellerabschlag von 5 % des HAP berücksichtigt:

AVP (5.998,27 €) – 5 % Herstellerabschlag vom HAP (242,34 €) – gesetzlicher Apothekenabschlag (2,00 €)
= 5.753,93 €

Es ergeben sich somit Kosten für die GKV in Höhe von 5.753,93 € pro Packung Bimekizumab (2 x 2 Fertigspritzen oder -pens à 160 mg).

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. ^a	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr ^b
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bimekizumab (Bimzelx [®])	Teilanwendungsgebiet A1, A2, B1, B2	Untersuchung auf eine TB-Infektion	1 x vor Therapiebeginn, während der Therapie ^c	-
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Adalimumab (z. B. Humira [®])	Teilanwendungsgebiet A1, A2, B1, B2	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich TB	1 x vor Therapiebeginn, während der Therapie ^c	-
		Untersuchung auf eine HBV-Infektion	1 x vor Therapiebeginn	-
Certolizumab Pegol (Cimzia [®])	Teilanwendungsgebiet A1, A2, B1, B2	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich TB	1 x vor Therapiebeginn, während der Therapie ^c	-
		Untersuchung auf eine HBV-Infektion	1 x vor Therapiebeginn	-
Etanercept (z. B. Enbrel [®])	Teilanwendungsgebiet A1, A2, B1, B2	Untersuchung auf Infektionen	1 x vor Therapiebeginn, während der Therapie ^c	-
		Untersuchung auf TB	1 x vor Therapiebeginn	-
		Untersuchung auf eine HBV-Infektion	1 x vor Therapiebeginn	-
Golimumab (Simponi [®])	Teilanwendungsgebiet A1, A2, B1, B2	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich TB	1 x vor Therapiebeginn, während der Therapie ^c	-
		Untersuchung auf eine HBV-Infektion	1 x vor Therapiebeginn	-
Infliximab (z. B. Remicade [®])	Teilanwendungsgebiet B1, B2	Untersuchung auf Infektionen, einschließlich TB	1 x vor Therapiebeginn, während der Therapie ^c	-
		Untersuchung auf eine HBV-Infektion	1 x vor Therapiebeginn	-
		<u>Infusionskosten^d</u> : Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	1 x pro Behandlung	6,5 - 8,7

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. ^a	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr ^b
		<u>Infusionskosten:</u> Beobachtung und Betreuung in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung	1 x pro Behandlung	6,5 - 8,7
Ixekizumab (Taltz [®])	Teilanwendungsgebiet A1, A2	Untersuchung auf eine TB-Infektion	1 x vor Therapiebeginn	-
Secukinumab (Cosentyx [®])	Teilanwendungsgebiet A1, A2, B1, B2	Untersuchung auf eine TB-Infektion	1 x vor Therapiebeginn	-
<p>a: Zusätzliche GKV-Leistungen, die einmalig vor der Therapie durchgeführt werden müssen, werden der Vollständigkeit wegen gelistet, jedoch nicht zur Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen. b: Die Berechnungen wurden in Excel durchgeführt. Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlenwerte bis auf maximal zwei Nachkommastellen gerundet angegeben. c: In der Fachinformation von Bimzelx[®], Humira[®], Cimzia[®], Enbrel[®], Simponi[®] und Remicade[®] (1, 5, 6, 8-11) werden keine konkreten Labor- oder Röntgenerhebungen vorgeschrieben anhand derer die Überwachung quantifiziert werden kann. Anfallende Kosten für regelmäßige Laborleistungen (z. B. Blutbilduntersuchungen), die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden ebenfalls nicht berücksichtigt. d: Kosten für sonstige GKV-Leistungen gemäß Hilfstaxe. Quellen: (1, 4-12)</p>				

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 Bimekizumab und den Wirkstoffen der zVT in den beiden AWG entnommen (1, 5-12). Da Patientinnen und Patienten mit axSpA aufgrund ihrer chronischen Erkrankung kontinuierlich und meist ein Leben lang therapiert werden müssen, werden zusätzliche GKV-Leistungen, die vor Therapiebeginn, einmalig während der Induktionstherapie oder nach dem Behandlungsende durchgeführt werden müssen, bei der Kostenberechnung in Abschnitt 3.3 nicht berücksichtigt. Dieses Vorgehen ist analog zu der Berechnung der Arzneimittelkosten, bei der ebenfalls die einmalige Induktionstherapie nicht mitberücksichtigt wurde.

Während der Therapie mit Taltz[®] bzw. Cosentyx[®] fallen laut Fachinformation keine regelmäßigen, zwingend erforderlichen zusätzlichen GKV-Leistungen an (7, 12). Gemäß der Fachinformation von Enbrel[®] sollten Patientinnen und Patienten vor und während einer Behandlung auf Infektionen hin untersucht werden (9). Einmalige Leistungen (Untersuchung auf eine Tuberkulose (TB)-Infektion vor Beginn der Therapie) werden im Folgenden bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Gemäß der Fachinformation von Humira[®], Cimzia[®], Simponi[®] bzw. Remicade[®] müssen Patientinnen und Patienten im Hinblick auf Infektionen, einschließlich TB, während der Behandlung engmaschig bzw. genau überwacht werden (5, 6, 8, 10, 11).

Gemäß der Fachinformation von Bimzelx[®] sollten Patientinnen und Patienten während der Behandlung auf Anzeichen und Symptome einer aktiven TB überwacht werden (1).

In den jeweiligen Fachinformationen ist die „Überwachung“ für keines der Präparate konkret anhand von Labor- oder Röntgenerhebungen vorgeschrieben, sodass hierzu keine konkreten GKV-Leistungen identifiziert und quantifiziert werden können. Anfallende Kosten für regelhafte Laborleistungen (z. B. Blutbilduntersuchungen), die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, sollen gemäß vorangegangener Nutzenbewertungen zudem nicht abgebildet werden (2, 3). Einmalige Leistungen wie die Untersuchung auf eine TB- (für alle Biologika) bzw. Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion (für Humira[®], Cimzia[®], Enbrel[®], Simponi[®] und Remicade[®]) vor Beginn der Therapie werden im Folgenden bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Gemäß der Fachinformation von Remicade[®] ist die Infusionslösung vor der Behandlung aus einem Pulver herzustellen (10). Das Ansetzen erfolgt in der Apotheke und ist über die sogenannte Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung), Anlage 3, Teil 2, Ziffer 8) bei der GKV abzurechnen (17). Die intravenöse Infusion erfolgt über einen Zeitraum von zwei Stunden und wird von qualifiziertem medizinischen Fachpersonal durchgeführt. Alle Patientinnen und Patienten, denen Infliximab verabreicht wurde, sind nach der Infusion mindestens ein bis zwei Stunden hinsichtlich akuter infusionsbedingter Reaktionen zu beobachten (10). Damit fallen pro Behandlung, also 6,5 - 8,7-mal im Jahr, Herstellungskosten der Infusionslösung und Infusionskosten für die ambulante praxisklinische Betreuung und Nachsorge an.

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
<u>Infusionskosten:</u>	
Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ^a	71,00
Beobachtung und Betreuung in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung (GOP: 01510)	50,91
Summe:	121,91
a: Wird über den „Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitung aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) Anlage 3, Teil 2, Ziffer 8“ abgerechnet.	
Quellen: (17, 18)	

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

Die Angaben zu den zusätzlichen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und den Wirkstoffen der zVT entnommen (1, 5-12). Die Kosten der einzelnen GKV-Leistungen entstammen dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV). Für das Jahr 2023 ist ein Orientierungspunktwert in Höhe von 11,4915 Cent je Punkt festgelegt worden (18).

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 ^a	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in € ^b
Zu bewertendes Arzneimittel			
Bimekizumab (Bimzelx [®])	Bei der Behandlung mit Bimekizumab können die notwendigen GKV-Leistungen während der Erhaltungstherapie nicht quantifiziert werden.		
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Adalimumab (z. B. Humira [®])	Bei der Behandlung mit Adalimumab können die notwendigen GKV-Leistungen während der Erhaltungstherapie nicht quantifiziert werden.		
Certolizumab Pegol (Cimzia [®])	Bei der Behandlung mit Certolizumab Pegol können die notwendigen GKV-Leistungen während der Erhaltungstherapie nicht quantifiziert werden.		
Etanercept (z. B. Enbrel [®])	Bei der Behandlung mit Etanercept können die notwendigen GKV-Leistungen während der Erhaltungstherapie nicht quantifiziert werden.		
Golimumab (Simponi [®])	Bei der Behandlung mit Golimumab können die notwendigen GKV-Leistungen während der Erhaltungstherapie nicht quantifiziert werden.		
Infliximab ^c (z. B. Remicade [®])	Teilanwendungsgebiet B1, B2	<u>Infusionskosten^d</u> : Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	462,77 € - 617,02 € (71,00 € x 6,5 – 8,7 Behandlungen)
		<u>Infusionskosten</u> : Beobachtung und Betreuung in einer Arztpraxis oder praxisklinischen Einrichtung	331,82 € - 442,43 € (50,91 € x 6,5 - 8,7 Behandlungen)
		Gesamt:	794,59 € - 1.059,46 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung^a	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in €^b
Ixezumab (Taltz [®])	Bei der Behandlung mit Ixezumab fallen keine notwendigen GKV-Leistungen während der Erhaltungstherapie an.		
Secukinumab (Cosentyx [®])	Bei der Behandlung mit Secukinumab fallen keine notwendigen GKV-Leistungen während der Erhaltungstherapie an.		
<p>a: Da axSpA- Patientinnen und Patienten aufgrund ihrer chronischen Erkrankung kontinuierlich und meist ein Leben lang therapiert werden müssen, werden zusätzliche GKV-Leistungen, die vor Therapiebeginn oder einmalig während der Induktionstherapie durchgeführt werden müssen, bei der Kostenberechnung nicht berücksichtigt.</p> <p>b: Die Berechnungen wurden mit nicht gerundeten Zahlen in Excel durchgeführt. Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlenwerte bis auf maximal zwei Nachkommastellen gerundet angegeben.</p> <p>c: Weitere notwendige GKV-Leistungen können während der Erhaltungstherapie mit Infliximab nicht quantifiziert werden.</p> <p>d: Kosten für sonstige GKV-Leistungen gemäß Hilfstaxe.</p> <p>Quellen: (4, 17, 18)</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 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.

Es wurden zunächst die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr anhand des Jahresverbrauches an Packungen und der Arzneimittelkosten pro Packung berechnet.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresverbrauch an Wirkstoff	Jahresverbrauch an Packungen ^a	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Bimekizumab 160 mg (Bimzelx [®])	2.085,7 mg	3,26 [2.085,7 mg / (2 x 2 à 160 mg)]	18.751,65 € [3,26 x 5.753,93 €]
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Adalimumab 40 mg (z. B. Humira [®])	1.042,9 mg	4,35 [1.042,9 mg / (6 à 40 mg)]	12.415,08 € [4,35 x 2.857,17 €]
Certolizumab Pegol ^b 200 mg (Cimzia [®]) oder Certolizumab Pegol ^b 400 mg (Cimzia [®])	5.214,3 mg oder 5.214,3 mg	4,35 [5.214,3 mg / (3 x 2 à 200 mg)] 4,35 [5.214,3 mg / (3 x 2 à 200 mg)]	12.415,08 € [4,35 x 2.857,17 €] 12.415,08 € [4,35 x 2.857,17 €]
Etanercept ^c 25 mg (z. B. Enbrel [®]) oder Etanercept ^c 50 mg (z. B. Enbrel [®])	2.607,1 mg oder 2.607,1 mg	4,35 [2.607,1 mg / (24 à 25 mg)] 4,35 [2.607,1 mg / (12 à 50 mg)]	12.415,08 € [4,35 x 2.857,17 €] 12.415,08 € [4,35 x 2.857,17 €]
Golimumab 50 mg (Simponi [®]) oder Golimumab ^d 100 mg (Simponi [®])	600 mg oder 1.200 mg	4,0 [600 mg / (3 à 50 mg)] 4,0 [1.200 mg / (3 à 100 mg)]	10.415,68 € [4,0 x 2.603,92 €] 19.233,64 € [4,0 x 4.808,41 €]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresverbrauch an Wirkstoff	Jahresverbrauch an Packungen ^a	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a
Infliximab 100 mg (z. B. Remicade [®])	2.607,1 mg - 3.476,2 mg	5,21 - 6,95 [2.607,1 mg / (5 à 100 mg) - 3.476,2 mg / (5 à 100 mg)]	18.190,19 € - 24.253,59 € [5,21 - 6,95 x 3.488,53 €]
Ixekizumab 80 mg (Taltz [®])	1.042,9 mg	4,35 [1.042,9 mg/(3 x 1 à 80 mg)]	16.628,79 € [4,35 x 3.826,90 €]
Secukinumab ^c 150 mg (Cosentyx [®]) Secukinumab ^c 300 mg (Cosentyx [®])	1.800 mg oder 3.600 mg	2,0 [1.800 mg / (3 x 2 à 150 mg)] 4,0 [3.600 mg / (3 x 1 à 300 mg)]	8.928,98 € [2,0 x 4.464,49 €] 17.857,96 € [4,0 x 4.464,49 €]
<p>a: Die Berechnungen wurden mit nicht gerundeten Zahlen in Excel durchgeführt. Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlenwerte bis auf maximal zwei Nachkommastellen gerundet angegeben.</p> <p>b: Die empfohlene Dosis für Certolizumab Pegol als subkutane Injektion beträgt 200 mg alle zwei Wochen oder zwei subkutane Injektionen à 200 mg (400 mg) alle vier Wochen (8). Beide Dosierungsschemata sind gleich wirtschaftlich.</p> <p>c: Die empfohlene Dosis für Etanercept als subkutane Injektion beträgt 25 mg zweimal wöchentlich oder 50 mg wöchentlich (9). Es stehen zwei verschiedene Dosierungsschemata zur Verfügung (25 mg und 50 mg). Beide Dosierungsschemata sind gleich wirtschaftlich.</p> <p>d: Für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg, die nach drei oder vier Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, ist eine Erhöhung der Dosis von Golimumab auf 100 mg einmal monatlich abzuwägen, wobei das erhöhte Risiko für das Auftreten bestimmter schwerwiegender Nebenwirkungen unter der 100-mg-Dosis im Vergleich zur 50-mg-Dosis zu berücksichtigen ist (5, 6).</p> <p>e: Laut Fachinformation wird für die Indikation AS eine monatliche Dosis von 150 mg Secukinumab empfohlen. Basierend auf dem klinischen Ansprechen kann die Dosis auf 300 mg erhöht werden (7).</p> <p>Quellen: (1, 4-12)</p>			

Tabelle 3-18: 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 € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € ^a	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a
Zu bewertendes Arzneimittel					
Bimekizumab 160 mg (Bimzelx [®])	Teilanwendungsgebiet A1, A2, B1, B2	18.751,65 €	0 €	0 €	18.751,65 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
Adalimumab 40 mg (z. B. Humira [®])	Teilanwendungsgebiet A1, A2, B1, B2	12.415,08 €	0 €	0 €	12.415,08 €
Certolizumab Pegol ^b 200 mg oder 400 mg (Cimzia [®])	Teilanwendungsgebiet A1, A2, B1, B2	12.415,08 €	0 €	0 €	12.415,08 €
Etanercept ^c 25 mg oder 50 mg (z. B. Enbrel [®])	Teilanwendungsgebiet A1, A2, B1, B2	12.415,08 €	0 €	0 €	12.415,08 €
Golimumab ^d 50 mg (Simponi [®])	Teilanwendungsgebiet A1, A2, B1, B2	10.415,68 €	0 €	0 €	10.415,68 €
Golimumab ^d 100 mg (Simponi [®])	Teilanwendungsgebiet A1, A2, B1, B2	19.233,64 €	0 €	0 €	19.233,64 €
Infliximab 100 mg (z. B. Remicade [®])	Teilanwendungsgebiet B1, B2	18.190,19 € - 24.253,59 €	331,82 € - 442,43 €	462,77 € - 617,02 €	18.984,78 € - 25.313,05 €
Ixekizumab 80 mg (Taltz [®])	Teilanwendungsgebiet A1, A2	16.628,79 €	0 €	0 €	16.628,79 €
Secukinumab ^e 150 mg (Cosentyx [®])	Teilanwendungsgebiet A1, A2, B1, B2	8.928,98 €	0 €	0 €	8.928,98 €
Secukinumab ^e 300 mg (Cosentyx [®])	Teilanwendungsgebiet A1, A2, B1, B2	17.857,96 €	0 €	0 €	17.857,96 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € ^a	Jahres-therapiekosten pro Patient in € ^a
<p>a: Die Berechnungen wurden mit nicht gerundeten Zahlen in Excel durchgeführt. Zur vereinfachten Darstellung werden die Zahlenwerte bis auf maximal zwei Nachkommastellen gerundet angegeben.</p> <p>b: Die empfohlene Dosis für Certolizumab Pegol als subkutane Injektion beträgt 200 mg alle zwei Wochen oder zwei subkutane Injektionen à 200 mg (400 mg) alle vier Wochen (8). Beide Dosierungsschemata sind gleich wirtschaftlich.</p> <p>c: Die empfohlene Dosis für Etanercept als subkutane Injektion beträgt 25 mg zweimal wöchentlich oder 50 mg wöchentlich (9). Es stehen zwei verschiedene Dosierungsschemata zur Verfügung (25 mg und 50 mg). Beide Dosierungsschemata sind gleich wirtschaftlich.</p> <p>d: Für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 100 kg, die nach drei oder vier Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielen, ist eine Erhöhung der Dosis von Golimumab auf 100 mg einmal monatlich abzuwägen, wobei das erhöhte Risiko für das Auftreten bestimmter schwerwiegender Nebenwirkungen unter der 100-mg-Dosis im Vergleich zur 50-mg-Dosis zu berücksichtigen ist (5, 6).</p> <p>e: Laut Fachinformation wird für die Indikation AS eine monatliche Dosis von 150 mg Secukinumab empfohlen. Basierend auf dem klinischen Ansprechen kann die Dosis auf 300 mg erhöht werden (7).</p> <p>Quellen: (1, 4-12)</p>					

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.

Das Marktumfeld in der Indikation axSpA (nr-axSpA und AS) ist aufgrund kürzlicher und erwarteter Zulassungen sehr dynamisch.

In Abschnitt 3.2.4 ist die geschätzte Anzahl an GKV-Patientinnen und -Patienten in Teilanwendungsgebiet A1 mit 12.711 Patientinnen und Patienten, Teilanwendungsgebiet A2 mit 6.844 Patientinnen und Patienten, in Teilanwendungsgebiet B1 mit 9.987 Patientinnen und Patienten und in Teilanwendungsgebiet B2 mit 5.378 Patientinnen und Patienten angegeben. Zusammen bilden die vier Teilanwendungsgebiete die Zielpopulation.

Es ist davon auszugehen, dass in der Versorgungsrealität die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mit Bimekizumab behandelt werden, deutlich unter der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation bzw. in den Teilanwendungsgebieten bleiben wird. Die Gründe sind die Folgenden: seit mehreren Jahren stehen bereits weitere Therapien zur Verfügung, die sich im Versorgungsalltag etabliert haben. Zudem erfolgt die Diagnosestellung häufig erst nach mehreren Jahren, sodass Patientinnen und Patienten zunächst falsch oder gar nicht therapiert werden und hier eine Unterversorgung besteht (19, 20).

Mit Bimekizumab wird eine neue Behandlungsoption für Patientinnen und Patienten mit axSpA, die auf eine Therapie mit NSAR bzw. eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, verfügbar. Diese kann wesentlich zur Deckung des bestehenden, sehr hohen patientenindividuellen Bedarfs an neuen und gut wirksamen Therapieoptionen beitragen.

Zusammenfassend betrachtet ist eine Abschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile aufgrund der genannten Aspekte jedoch nicht möglich.

Patienten mit Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation liegen folgende Kontraindikationen vor:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Klinisch relevante aktive Infektionen (z. B. aktive TB, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

Es liegen keine Angaben über die Häufigkeit der genannten Kontraindikationen vor, sodass eine Verminderung der geschätzten Größe der Zielpopulation nicht vorgenommen werden kann. Es wird jedoch nur von einer kleinen Anzahl an kontraindizierten Patientinnen und Patienten ausgegangen.

Therapieabbrüche

Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen bei Patientinnen und Patienten mit axSpA unter einer Therapie mit Bimekizumab im Versorgungsalltag existieren nicht. Dementsprechend werden Therapieabbrüche bei der Einschätzung des Versorgungsanteils nicht berücksichtigt.

Patientenpräferenzen

Laut Doward et al. (2003) berichten Patientinnen und Patienten mit AS in Interviews einstimmig von den Auswirkungen der Schmerzen und ihren negativen Folgen auf unterschiedliche Aspekte des Alltags, wie Schlaf, Stimmung, Motivation und die Fähigkeit, den Tag zu bewältigen. Eine der größten Befürchtungen ist, die Unabhängigkeit im Alltag, aufgrund von Bewegungseinschränkung zu verlieren. Zudem berichten viele Patientinnen und Patienten über Zukunftssorgen, vor allem in Bezug auf die Ungewissheit über den Verlauf der Erkrankung bzw. deren Progression (21). Daher wird angenommen, dass die Reduktion der Schmerzsymptomatik, die Verhinderung der entstehenden Bewegungseinschränkungen und die Hemmung der Krankheitsprogression wichtige Therapieziele für Patientinnen und Patienten mit AS sind. Da nr-axSpA und AS Ausprägungen desselben Krankheitsspektrums darstellen und die Komorbiditäten vergleichbar sind, können die selben Therapieziele für beide Patientenpopulationen angenommen werden (22, 23).

Die Ergebnisse der Phase-IIb- und III-Studien zeigen bei den meisten Patientinnen und Patienten unter Bimekizumab eine Verbesserung der Schmerzen und der Fatigue, der Gelenkentzündung, der Morgensteifigkeit sowie der körperlichen Funktionsfähigkeit und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (24-26).

Die aus Sicht der Patientinnen und Patienten wichtigsten Therapieziele werden somit unter der Behandlung mit Bimekizumab erreicht.

Differenzierung nach ambulanten und stationärem Versorgungsbereich

Generell erfolgt die Behandlung mit systemischen Therapien sowohl ambulant als auch stationär. Angesichts der üblichen Symptomatik und Versorgungsrealität in Deutschland wird von einer überwiegend ambulanten Behandlung ausgegangen.

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.

Wie in diesem Abschnitt zum Versorgungsanteil dargestellt, ist in der Versorgungsrealität davon auszugehen, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mit Bimekizumab behandelt werden, deutlich unter der Anzahl der Patientinnen und Patienten in den Zielpopulationen bleiben wird. Demnach würde die Übertragung der Jahrestherapiekosten auf die gesamte Zielpopulation (Teilanwendungsgebiete A1, A2, B1 und B2) eine starke Überschätzung der tatsächlichen Kosten für die GKV darstellen. Wie bereits beschrieben, ist jedoch eine Einschätzung der Entwicklung der Versorgungsanteile für Bimekizumab zu diesem Zeitpunkt nicht möglich.

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.

Die Angaben zur Behandlungsdauer, Dosierung und zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und den Wirkstoffen der zVT in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen (1, 5-11).

Die Arzneimittelkosten in den Abschnitten 3.3.3 bis 3.3.5 wurden auf Grundlage der Angaben aus der LAUER-TAXE® zum AVP und den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten berechnet (Stand: 15.04.2023 (14)). Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen im Abschnitt 3.3.4 wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen (1, 5-11). Die zusätzlichen Kosten für die GKV wurden auf Basis der entsprechenden Gebührenordnungsposition (GOP) im EBM-Katalog (Stand: 2. Quartal 2023) bzw. auf Basis der Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung), Anlage 3, Teil 2, Ziffer 8) berechnet (17, 18).

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. UCB Pharma S.A. Fachinformation Bimzelx[®] 160 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen (Stand 06/2023). 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: axiale Spondyloarthritis, nicht-röntgenologisch). 2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tofacitinib (Neues Anwendungsgebiet: ankylosierende Spondylitis). 2022.
4. UCB Pharma GmbH. Modul 3D - Berechnung der Jahrestherapiekosten für Bimekizumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapien bei Patientinnen und Patienten mit axSpA (einschließlich AS und nr-axSpA). 2023.
5. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi[®] 50 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Stand 02/2023). 2023.
6. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi[®] 100 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Stand 02/2023). 2023.
7. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx[®] 150 mg/-300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Cosentyx[®] 150 mg/-300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand 01/2023). 2023.
8. UCB Pharma S.A. Fachinformation Cimzia[®] 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand 06/2022). 2022.
9. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Enbrel[®] 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen (Stand 05/2022). 2022.
10. Janssen Biologics B.V. Fachinformation REMICADE[®] 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand 02/2022). 2022.
11. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira[®] 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, Humira[®] 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen (Stand 06/2021). 2021.
12. Eli Lilly and Company (Ireland) Limited. Fachinformation Taltz[®] (Stand 01/2023). 2023.
13. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Mikrozensus - Körpermaße der Bevölkerung 2017 (12211-9018: Durchschnittliche Körpergröße, durchschnittliches Körpergewicht, durchschn. Body-Mass-Index: Deutschland, Jahre (bis 2017), Geschlecht, Familienstand, Altersgruppen): 2023. Aufgerufen am: 11.04.2023. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12211-9018&bypass=true&levelindex=1&levelid=1649753468982#abreadcrumb>.
14. LAUER-FISCHER GmbH. LAUER-TAXE[®] Online 4.0 (Stand 15.04.2023): 2023. Aufgerufen am: 06.06.2023. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.

15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) und Anlage X (Vergleichsgrößenaktualisierung) – TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1, in Stufe 2. 2020.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Infliximab, Gruppe 1, in Stufe 1 nach § 35 Abs. 1 SGB V. 2017.
17. Spitzenverband der Gesetzlichen Krankenkassen (GKV-Spitzenverband) und Deutscher Apothekerverband (DAV). "Hilfntaxe" (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen): Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen (Änderungsfassung mit Stand 01.03.2022). 2022.
18. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 2.Quartal 2023. 2023.
19. Rusman T, van Bentum RE, van der Horst-Bruinsma IE. Sex and gender differences in axial spondyloarthritis: myths and truths. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2020;59(Suppl4):iv38-iv46.
20. Neuenschwander R, Hebeisen M, Micheroli R, Bürki K, Exer P, Niedermann K, et al. Differences between men and women with nonradiographic axial spondyloarthritis: clinical characteristics and treatment effectiveness in a real-life prospective cohort. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):233.
21. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(1):20-26.
22. Kiltz U, Braun J, Becker A, Chenot JF, Dreimann M, Hammel L, et al. Langfassung zur S3-Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen, Update 2019: Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften und weiterer Organisationen. *Z Rheumatol*. 2019;78(Suppl 1):3-64.
23. Zhao SS, Ermann J, Xu C, Lyu H, Tedeschi SK, Liao KP, et al. Comparison of comorbidities and treatment between ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis in the United States. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(11):2025-2030.
24. UCB Biopharma SRL. Clinical Study Report AS0010. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Subjects with Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. 2023.
25. UCB Biopharma SRL. Clinical Study Report AS0011. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Subjects with Active Ankylosing Spondylitis. 2023.
26. Baraliakos X, Deodhar A, Dougados M, Gensler LS, Molto A, Ramiro S, et al. Safety and Efficacy of Bimekizumab in Patients with Active Ankylosing Spondylitis: 3-Year Results from a Phase 2b Randomized Controlled Trial and its Open-Label Extension Study. *Arthritis Rheumatol*. 2022.

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 Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation (Stand: 06/2023) von Bimzelx[®] entnommen (1).

Relevantes Anwendungsgebiet für das vorliegende Modul 3D

Axiale Spondyloarthritis

Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA)

Bimzelx[®] wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, nachgewiesen durch erhöhtes CRP und/oder MRT, die auf NSAR unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Ankylosierende Spondylitis (AS, röntgenologische axiale Spondyloarthritis)

Bimzelx[®] wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Anforderungen an die Diagnostik

Die Fachinformation von Bimzelx[®] weist keine besonderen Anforderungen auf.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Bimzelx[®] ist zur Anwendung unter Anleitung und Überwachung durch einen Arzt vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der Erkrankungen erfahren ist, für die Bimzelx[®] indiziert ist.

Nach einer entsprechenden Einweisung in die subkutane Injektionstechnik können sich Patienten Bimzelx[®] mit der Fertigspritze oder dem Fertigpen selbst injizieren, falls ihr Arzt dies für angemessen hält, und mit ärztlicher Nachsorge nach Bedarf. Die Patienten sind anzuweisen, die gesamte Menge Bimzelx[®] gemäß den Anweisungen für die Anwendung in der Packungsbeilage zu injizieren.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

- Haltbarkeit: 3 Jahre
- Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
- Nicht einfrieren.
- Die Fertigspritze/den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die Fertigspritze/der Fertigpen kann bei Raumtemperatur (nicht über 25°C) für einen einmaligen Zeitraum von maximal 25 Tagen lichtgeschützt aufbewahrt werden. Wurde das Arzneimittel aus dem Kühlschrank genommen und unter diesen Bedingungen aufbewahrt, ist es nach 25 Tagen oder nach Ablauf des auf dem Etikett und dem Umkarton aufgedruckten Verfalldatums zu verwerfen, je nachdem was zuerst eintritt. Das Feld auf dem Umkarton steht zur Verfügung, um das Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank einzutragen.

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

Anforderungen an die Art der Anwendung und Dauer der Behandlung***Axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA und AS)***

Die empfohlene Dosis für erwachsene Patienten mit axialer Spondyloarthritis beträgt 160 mg (verabreicht als 1 subkutane Injektion) alle 4 Wochen.

Bei Patienten in der zuvor genannten Indikation, bei denen sich nach 16 Behandlungswochen keine Besserung zeigt, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

Dieses Arzneimittel wird als subkutane Injektion verabreicht.

Geeignete Injektionsstellen sind Oberschenkel, Abdomen und Oberarm. Es ist auf einen Wechsel der Injektionsstellen zu achten. Injektionen sollten nicht in Psoriasisplaques oder Bereiche erfolgen, in denen die Haut empfindlich, geschädigt, erythematös oder verhärtet ist.

Die Fertigspritze oder der Fertigpen darf nicht geschüttelt werden.

Einzeldosen von 640 mg intravenös oder 640 mg subkutan, gefolgt von 320 mg subkutan alle zwei Wochen für fünf Dosen, wurden in klinischen Studien ohne dosislimitierende Toxizität verabreicht. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und umgehend eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten.

Besondere Patientengruppen***Übergewichtige Patienten mit Plaque-Psoriasis***

Bei einigen Patienten mit Plaque-Psoriasis (einschließlich PsA mit gleichzeitig bestehender mittelschwerer bis schwerer Psoriasis) und einem Körpergewicht ≥ 120 kg, die bis Woche 16 keine vollständige Symptombefreiheit der Haut erreicht haben, könnten 320 mg alle 4 Wochen nach Woche 16 das Ansprechen auf die Behandlung weiter verbessern.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

Bimekizumab wurde in dieser Patientengruppe nicht untersucht. Auf Grundlage der Pharmakokinetik werden Dosisanpassungen nicht als notwendig erachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bimekizumab bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Klinisch relevante aktive Infektionen (z. B. aktive Tuberkulose).

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

Bimekizumab kann das Risiko von Infektionen, wie Infektionen der oberen Atemwege und oraler Candidose, erhöhen.

Bei Patienten mit einer chronischen Infektion oder einer rezidivierenden Infektion in der Anamnese sollte Bimekizumab mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit einer klinisch relevanten aktiven Infektion darf die Behandlung mit Bimekizumab nicht eingeleitet werden, bis die Infektion abgeklungen ist oder angemessen behandelt wird.

Mit Bimekizumab behandelte Patienten sind anzuweisen, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Infektion hindeuten. Bei Entwicklung einer Infektion ist der Patient sorgfältig zu überwachen. Wenn sich daraus eine schwere Infektion entwickelt oder eine Infektion nicht auf die Standardtherapie anspricht, soll die Behandlung abgebrochen werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Untersuchung auf Tuberkulose (TB) vor Behandlungsbeginn

Vor Beginn der Behandlung mit Bimekizumab sind die Patienten auf eine TB-Infektion zu untersuchen. Bimekizumab darf nicht bei Patienten mit aktiver TB angewendet werden. Patienten, die Bimekizumab erhalten, müssen auf Anzeichen und Symptome einer aktiven TB überwacht werden. Bei Patienten mit latenter oder aktiver TB in der Vorgeschichte, bei denen nicht bestätigt werden kann, dass sie eine adäquate Behandlung erhalten haben, sollte vor Beginn der Behandlung mit Bimekizumab eine Anti-TB-Therapie in Erwägung gezogen werden.

Entzündliche Darmerkrankungen

Fälle von neuen oder Verschlechterung bestehender entzündlicher Darmerkrankungen wurden unter Bimekizumab berichtet. Bimekizumab wird bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung nicht empfohlen. Wenn ein Patient Anzeichen und Symptome einer entzündlichen Darmerkrankung entwickelt oder eine vorbestehende entzündliche Darmerkrankung sich verschlechtert, sollte Bimekizumab abgesetzt werden und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Überempfindlichkeit

Unter Behandlung mit IL-17-Inhibitoren wurden schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen beobachtet. Im Falle des Auftretens einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion muss die Anwendung von Bimekizumab unverzüglich abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Impfungen

Vor Einleitung der Therapie mit Bimekizumab sollte in Übereinstimmung mit den aktuellen Impfempfehlungen die Durchführung aller altersgemäßen Impfungen erwogen werden.

Patienten, die mit Bimekizumab behandelt werden, dürfen keine Lebendimpfstoffe erhalten.

Patienten, die mit Bimekizumab behandelt werden, können inaktivierte oder Totimpfstoffe erhalten. Gesunde Personen, die zwei Wochen vor der Impfung mit einem inaktivierten saisonalen Grippeimpfstoff eine Einzeldosis von 320 mg Bimekizumab erhalten hatten, zeigten eine vergleichbare Antikörperantwort wie Personen, die vor der Impfung kein Bimekizumab erhalten hatten.

Sonstige Bestandteile

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

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Es gibt keine direkte Evidenz für die Bedeutung von IL-17A oder IL-17F bei der Expression von Cytochrom P450 (CYP450)-Enzymen. Die Bildung einiger CYP450-Enzyme wird durch erhöhte Zytokinspiegel im Zuge chronischer Entzündungen unterdrückt. Daher können entzündungshemmende Behandlungen, etwa mit dem IL-17A- und IL-17F-Inhibitor Bimekizumab, zu einer Normalisierung der CYP450-Spiegel und zu einer damit einhergehenden geringeren Exposition von CYP450-metabolisierten Arzneimitteln führen. Daher kann eine klinisch relevante Wirkung auf CYP450-Substrate mit einer geringen therapeutischen Breite, bei denen die Dosis individuell angepasst wird (z. B. Warfarin), nicht ausgeschlossen werden. Bei Patienten, die mit dieser Art von Arzneimitteln behandelt werden, sollte bei Beginn einer Bimekizumab-Therapie eine therapeutische Überwachung in Betracht gezogen werden.

Analysen der populationspharmakokinetischen (PK) Daten zeigten, dass die Clearance von Bimekizumab nicht durch die gleichzeitige Verabreichung von konventionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (csDMARD), einschließlich MTX, oder durch eine vorherige Exposition gegenüber Biologika beeinflusst wurde.

Lebendimpfstoffe dürfen nicht gleichzeitig mit Bimekizumab verabreicht werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 17 Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Bimekizumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Bimzelx[®] während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bimekizumab in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Bimzelx[®] verzichtet werden soll bzw. die Behandlung 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 Bimekizumab auf die Fertilität des Menschen wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bimzelx[®] hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

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

Für das Anwendungsgebiet axSpA wird kein Zusatznutzen beansprucht.

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.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

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

Für das Anwendungsgebiet axSpA wird kein Zusatznutzen beansprucht.

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.

Die Informationen zu den „Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind“ sind im Annex IID der Produktinformation zu Bimzelx[®] aufgeführt (2):

- **Risk-Management-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder, MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die EMA
- 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).

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

Für das Anwendungsgebiet axSpA wird kein Zusatznutzen beansprucht.

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.

Die im RMP aufgeführten Maßnahmen zur Risikominimierung sowie zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten sind in Tabelle 3-19 dargestellt (3).

Tabelle 3-19: EU-RMP - Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Wichtige identifizierbare Risiken		
Schwerwiegende Infektionen	<p>Bimzelx® ist zur Anwendung unter Anleitung und Überwachung durch einen Arzt vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der Erkrankungen erfahren ist, für die Bimzelx® indiziert ist (Fachinformation Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung).</p> <p>Die Anwendung ist bei Patienten mit klinisch relevanter aktiver Infektion (z. B. aktive TB) kontraindiziert (Fachinformation Abschnitt 4.3 – Gegenanzeigen).</p> <p>Das Risiko für Infektionen ist in der Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) beschrieben.</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen)</p> <p>Weitere Informationen sind ebenfalls in der Packungsbeilage zu finden.</p>	<p>Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eine Kohorten-Studie, um die Verträglichkeit von Bimekizumab im Vergleich zu anderen Biologika bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis zu beurteilen (PS0038) - Review der Verträglichkeitsdaten aus Langzeit-Extensions-Studien (BE BRIGHT, BE RADIANT, BE MOVING)

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa)	Bimzelx® ist zur Anwendung unter Anleitung und Überwachung durch einen Arzt vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der Erkrankungen erfahren ist, für die Bimzelx® indiziert ist (Fachinformation Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung). Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) Fachinformation Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) Weitere Informationen sind ebenfalls in der Packungsbeilage zu finden.	Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten: - Eine Kohorten-Studie, um die Verträglichkeit von Bimekizumab im Vergleich zu anderen Biologika bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis zu beurteilen (PS0038) - Review der Verträglichkeitsdaten aus Langzeit-Extensions-Studien (BE BRIGHT, BE RADIANT, BE MOVING)
Wichtige potenzielle Risiken		
Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen	Bimzelx® ist zur Anwendung unter Anleitung und Überwachung durch einen Arzt vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der Erkrankungen erfahren ist, für die Bimzelx® indiziert ist (Fachinformation Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung). Fachinformation Abschnitt 4.3 (Gegenanzeigen) Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) Weitere Informationen sind ebenfalls in der Packungsbeilage zu finden.	Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten: - Eine Kohorten-Studie, um die Verträglichkeit von Bimekizumab im Vergleich zu anderen Biologika bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis zu beurteilen (PS0038) - Review der Verträglichkeitsdaten aus Langzeit-Extensions-Studien (BE BRIGHT, BE RADIANT, BE MOVING)
Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)	Bimzelx® ist zur Anwendung unter Anleitung und Überwachung durch einen Arzt vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der Erkrankungen erfahren ist, für die Bimzelx® indiziert ist (Fachinformation Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung).	Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten: - Eine Kohorten-Studie, um die Verträglichkeit von Bimekizumab im Vergleich zu anderen Biologika bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis zu beurteilen (PS0038) - Review der Verträglichkeitsdaten aus Langzeit-Extensions-Studien (BE BRIGHT, BE RADIANT, BE MOVING)

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz-Aktivitäten
Malignitäten	Bimzelx® ist zur Anwendung unter Anleitung und Überwachung durch einen Arzt vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der Erkrankungen erfahren ist, für die Bimzelx® indiziert ist (Fachinformation Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung).	Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten: - Eine Kohorten-Studie, um die Verträglichkeit von Bimekizumab im Vergleich zu anderen Biologika bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis zu beurteilen (PS0038) - Review der Verträglichkeitsdaten aus Langzeit-Extensions-Studien (BE BRIGHT, BE RADIANT, BE MOVING)
Fehlende Informationen		
Gebrauch während der Schwangerschaft	Bimzelx® ist zur Anwendung unter Anleitung und Überwachung durch einen Arzt vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der Erkrankungen erfahren ist, für die Bimzelx® indiziert ist (Fachinformation Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung). Fachinformation Abschnitt 4.6 (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) Weitere Informationen sind ebenfalls in der Packungsbeilage zu finden.	Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten: - Ein Register zur Erfassung der Auswirkungen einer Bimekizumab-Exposition während der Schwangerschaft (PS0036) - Eine Kohorten-Studie um die Auswirkungen einer Bimekizumab-Exposition während der Schwangerschaft zu untersuchen (PS0037)
Langzeitverträglichkeit	Bimzelx® ist zur Anwendung unter Anleitung und Überwachung durch einen Arzt vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der Erkrankungen erfahren ist, für die Bimzelx® indiziert ist (Fachinformation Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung).	Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten: - Review der Verträglichkeitsdaten aus Langzeit-Extensions-Studien (BE BRIGHT, BE RADIANT, BE MOVING)
Quelle: (3)		

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

Für das Anwendungsgebiet axSpA wird kein Zusatznutzen beansprucht.

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.

Bei Patienten in den in Abschnitt 4.1 der Fachinformation genannten Indikationen, bei denen sich nach 16 Behandlungswochen keine Besserung zeigt, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen (1).

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die in der Fachinformation und der Packungsbeilage sowie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 aufgeführten hinausgehen.

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

Für das Anwendungsgebiet axSpA wird kein Zusatznutzen beansprucht.

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 zu Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Produkt- und der Fachinformation von Bimzelx[®] (Stand: 06/2023) sowie dem RMP entnommen (1-3).

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. UCB Pharma S.A. Fachinformation Bimzelx[®] 160 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigtipen (Stand 06/2023). 2023.
2. UCB Pharma S.A. EPAR-Produktinformation zu Bimzelx[®] (Bimekizumab). 0000.
3. UCB Pharma S.A. EU-Risk Management Plan for Bimzelx[®] (Bimekizumab). 2023.

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 3-20 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 3-20 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 3-20: 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	Vor Beginn der Behandlung und patientenindividuell während der Behandlung: Test auf eine latente oder aktive TB-Infektion, inklusive quantitativer Bestimmung einer in vitro IFN- γ Freisetzung nach ex vivo Stimulation mit Antigenen (mind. ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-Complex (außer BCG) (GOP: 32670), Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP: 34241) und Tuberkulintestung (GOP: 02200)	„Vor Beginn der Behandlung mit Bimekizumab sind die Patienten auf eine TB-Infektion zu untersuchen. Bimekizumab darf nicht bei Patienten mit aktiver TB angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Patienten, die Bimekizumab erhalten, müssen auf Anzeichen und Symptome einer aktiven TB überwacht werden. Bei Patienten mit latenter oder aktiver TB in der Vorgeschichte, bei denen nicht bestätigt werden kann, dass sie eine adäquate Behandlung erhalten haben, sollte vor Beginn der Behandlung mit Bimekizumab eine Anti-TB-Therapie in Erwägung gezogen werden.“ (Seite 1, Abschnitt 4.4)	ja
Quelle: (1)			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: 06/2023 (1)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-20, 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 3-20 bei.

Die in Tabelle 3-20 genannten ärztlichen Leistungen werden in der verwendeten EBM-Version vollständig abgebildet.

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

EBM Stand: 2. Quartal 2023 (2)

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. UCB Pharma S.A. Fachinformation Bimzelx® 160 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigtippen (Stand 06/2023). 2023.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 2.Quartal 2023. 2023.