

Zusammenfassende Dokumentation

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

Bimekizumab (D-949)

(Neues Anwendungsgebiet: Ankylosierende Spondylitis)

Vom 21. Dezember 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	18
4.	Verfahrensablauf	19
5.	Beschluss	21
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	27
B.	Bewertungsverfahren.....	31
1.	Bewertungsgrundlagen	31
2.	Bewertungsentscheidung	31
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	31
2.2	Nutzenbewertung	31
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	32
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	33
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	38
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	39
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	39
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	40
5.1	Stellungnahme der UCB Pharma GmbH.....	40

5.2	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.....	63
5.3	Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	79
5.4	Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie	90
5.5	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer	96
D.	Anlagen	106
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	106
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	112

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

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

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

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

eingereicht.

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

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Bimekizumab (D-949) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Bimekizumab (D-949) nicht abgestellt.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Bimekizumab (D-949) (Bimzelx) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 21.12.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Bimekizumab:

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

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Bimekizumab:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- zu 1. Neben Bimekizumab sind im Anwendungsgebiet nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR/NSAID) u. a. zur symptomatischen Therapie von Schmerz und Entzündung, Glukokortikoide, Biologika und JAK-Inhibitoren zugelassen. Biologika und JAK-Inhibitoren sind im Anwendungsgebiet nach einem Versagen auf konventionelle Therapien (bzw. bei Unverträglichkeit/Kontraindikation von NSAR) von der Zulassung umfasst. Im vorliegenden Indikationsgebiet sind dies die TNF- α -Inhibitoren Adalimumab, Golimumab, Certolizumab pegol, Etanercept und Infliximab, die IL-17-Inhibitoren Secukinumab und Ixekizumab sowie die JAK-Inhibitoren Upadacitinib und Tofacitinib.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung zu Lasten der GKV kommt in dem Anwendungsgebiet nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.
- zu 3. Zur Behandlung der ankylosierenden Spondylitis liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Secukinumab vom 02. Juni 2016, für den Wirkstoff Ixekizumab vom 21. Januar 2021, für den Wirkstoff Upadacitinib vom 15. Juli 2021 sowie für den Wirkstoff Tofacitinib vom 16. Juni 2022 vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Bei der aktiven ankylosierenden Spondylitis (AS) handelt es sich um die röntgenologische Form der aktiven axialen Spondyloarthritis (röntgenologische axSpA, r-axSpA); beide Bezeichnungen werden synonym gebraucht. Für das Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass für Patientinnen und Patienten nach Versagen einer konventionellen Therapie bzw. von NSAR nach ärztlicher Einschätzung eine Weiterführung der alleinigen konventionellen Therapie mit NSAR oder Glukokortikoiden nicht (mehr) angezeigt ist.

Die ASAS-EULAR-Leitlinie² differenziert in ihren Therapieempfehlungen explizit nicht zwischen der röntgenologischen und der nicht-röntgenologischen Form der axSpA, da sich die Patientinnen und Patienten in Bezug auf die klinische Präsentation, die Krankheitslast einschließlich Begleiterkrankungen, die erhaltene Behandlung und das Ansprechen als weitgehend ähnlich erwiesen hätten. Auch nach der deutschen S3-Leitlinie³ handelt es sich bei der r-axSpA (ankylosierende Spondylitis) und der nr-axSpA um ein Krankheitsbild. Eine Unterscheidung nach Schweregrad der axSpA wird in der zugrunde liegenden Evidenz ebenso nicht deutlich: Weder die deutsche S3-Leitlinie noch die ASAS-EULAR-Leitlinie oder die EMA-Guideline⁴ unterscheiden bei ihren

² ASAS-EULAR Empfehlungen: 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. *Ann Rheum Dis* 2023;82(1):19-34.

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

⁴ EMA Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Axial Spondyloarthritis – Adopted guideline (CPMP/EWP/4891/03 Rev.1) 12 October 2017; EMA Draft Guideline on the clinical

Empfehlungen zur axSpA nach Schweregrad. Vielmehr wird eine Therapieentscheidung im Versorgungsalltag in Abhängigkeit von der Krankheitsmanifestation (z. B. axial, peripher), dem Versagen auf Vortherapien sowie in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität getroffen.

Sowohl die deutsche S3-Leitlinie als auch die europäische ASAS-EULAR-Leitlinie sehen den evidenzbasierten Einsatz von NSAR in der konventionellen (Erstlinien-)Therapie der axSpA vor (symptomatisch oder Dauereinsatz). Nach Versagen einer Therapie mit NSAR bzw. der konventionellen Therapie wird auf Basis der vorhandenen Evidenz der Einsatz von Biologika (bDMARDs) empfohlen. Konventionelle, klassische DMARDs (u. a. MTX, Sulfasalazin, Leflunomid) sind im Anwendungsgebiet der axSpA weder zugelassen, noch wird ihr Einsatz durch die vorhandene Evidenz gestützt. Die Leitlinien beschreiben sowohl den Einsatz der älteren TNF- α -Inhibitoren als auch der neueren bDMARDs (IL-17-Inhibitoren).

Innerhalb der Wirkstoffklasse der TNF- α -Inhibitoren erfolgt keine Unterscheidung bei der Therapieempfehlung, so dass innerhalb der in Deutschland zugelassenen TNF- α -Inhibitoren demnach keine Priorisierung erfolgt. Des Weiteren liegen auch keine Head-to-Head-Vergleiche der Wirkstoffe untereinander vor, die ggf. eine Priorisierung zulassen würden; zum überwiegenden Teil fußt die Evidenz auf RCTs mit Placebo-Vergleichen.

Neben den TNF- α -Inhibitoren werden auch die IL-17-Inhibitoren Secukinumab und Ixekizumab gleichermaßen empfohlen. Für beide Wirkstoffe wurde durch den G-BA kein Zusatznutzen festgestellt, da keine geeigneten Daten für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen. In der Versorgungspraxis haben sich die IL-17-Inhibitoren Secukinumab und Ixekizumab seit ihrer Zulassung im Anwendungsgebiet im November 2015 respektive Juni 2020 für die Behandlung der ankylosierenden Spondylitis nach Therapieversagen auf NSAR neben den TNF- α -Inhibitoren als gleichrangige Therapieoptionen etabliert. In der ASAS-EULAR-Leitlinie werden TNF- α -Inhibitoren und IL-17-Inhibitoren - auch in Ermangelung an Head-to-Head-Vergleichen der Wirkstoffe - ebenfalls als gleichrangig angesehen.

Für die JAK-Inhibitoren Upadacitinib und Tofacitinib wurde im Rahmen der frühen Nutzenbewertung jeweils kein Zusatznutzen abgeleitet. Auch betont die ASAS-EULAR-Leitlinie, dass für die JAK-Inhibitoren weniger klinische Erfahrung, eine geringere Evidenzgrundlage und weniger Informationen zur Arzneimittelsicherheit vorliegen. JAK-Inhibitoren sind mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von schwerwiegenden Nebenwirkungen assoziiert.⁵ Gemäß der im Zuge des Stellungnahmeverfahrens beteiligten klinischen Sachverständigen besitzen JAK-Inhibitoren bei der Therapie der axialen Spondyloarthritis deshalb einen nachrangigen Stellenwert. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse sowie unter Berücksichtigung des deutschen Versorgungsstandards werden Upadacitinib und Tofacitinib für das vorliegende Verfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Da sich die Therapieempfehlungen in der ASAS-EULAR-Leitlinie im Anwendungsgebiet der axSpA - einschließlich der ankylosierenden Spondylitis - insbesondere nach dem Kriterium Versagen auf Vortherapien stützt, umfasst das vorliegende Anwendungsgebiet sowohl Patientinnen und Patienten, die nur unzureichend auf eine Behandlung mit nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben (sog. „Zweitlinientherapie“), als auch Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine

investigation of medicinal products for the treatment of Axial Spondyloarthritis - Draft (CPMP/EWP/4891/03 Rev.1) 2016.

⁵ siehe Fachinformation zu Xeljanz (Tofacitinib) und Rinvoq (Upadacitinib)

vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika ansprechen (sog. „Drittlinientherapie“). Da sich diese beiden Patientenpopulationen im bisherigen klinischen Verlauf sowie in Bezug auf die Therapieempfehlungen unterscheiden, wird eine Unterteilung in zwei Patientenpopulation vorgenommen.

In der Gesamtschau kommen somit nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse für die „Zweitlinientherapie“ (Versagen auf konventionelle Therapien) der ankylosierenden Spondylitis die zugelassenen TNF- α -Inhibitoren (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) und die IL-17-Inhibitoren Secukinumab und Ixekizumab als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen in Betracht. Für die „Drittlinientherapie“ der ankylosierenden Spondylitis nach Versagen eines ersten TNF- α -Inhibitors bzw. IL-17-Inhibitors ist die Evidenz insgesamt schwächer gegenüber der „Zweitlinientherapie“. Ungeachtet dessen erlaubt auch nach Versagen eines bDMARDs die vorhandene Evidenz keine Priorisierung innerhalb der für die „Drittlinientherapie“ in Frage kommenden Wirkstoffe der TNF- α -Inhibitoren bzw. IL-17-Inhibitoren. Vielmehr ist es von Komorbiditäten und patientenindividuellen Kriterien sowie von der Vortherapie abhängig, auf welches weitere bDMARD nach Versagen einer ersten Therapie mit einem bDMARD umgestellt wird. Vor diesem Hintergrund wird in dieser Therapielinie der aktiven ankylosierenden Spondylitis derzeit ein Wechsel auf ein anderes zugelassenes und in der Anwendung etabliertes bDMARD als zweckmäßig angesehen. Eine weitere Differenzierung der Patientenpopulationen (z. B. auch hinsichtlich eines Versagens auf ein vs. mehr als ein bDMARD) wird aufgrund fehlender einheitlicher Therapieempfehlungen zum jetzigen Zeitpunkt nicht vorgenommen.

Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus der Arzneimittel in Verbindung mit dem klinischen Verlauf sowie vor dem Hintergrund des vorliegenden Evidenzkörpers werden für die Behandlung Erwachsener mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (Patientengruppe a), ein TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL-17-Inhibitor (Secukinumab oder Ixekizumab) als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.

Für Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Patientengruppe b), wird ein Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt; explizit der Wechsel auf einen anderen TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL-17-Inhibitor (Secukinumab oder Ixekizumab). Diese alternativen Therapieoptionen sind für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig.

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Bimekizumab (D-949) wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Für Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

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

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

Begründung für Patientenpopulation a) und b):

Der pharmazeutische Unternehmer legt für beide Patientenpopulationen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Bimekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Bei der im Dossier vorgelegten Studie BE MOBILE 2 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, welche Bimekizumab gegenüber Placebo bei der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis vergleicht. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier wird diese Studie aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Bimekizumab.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Bimzelx wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.“

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

und

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

zu Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie mit einem TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder einem IL-17-Inhibitor (Secukinumab oder Ixekizumab) bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die RCT BE MOBILE 2 vor, in der Bimekizumab gegenüber Placebo verglichen wurde. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier wird diese Studie aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

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

zu Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA der Wechsel auf ein anderes bDMARD (TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL-17-Inhibitor (Secukinumab oder Ixekizumab)) bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die RCT BE MOBILE 2 vor, in der Bimekizumab gegenüber Placebo verglichen wurde. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier wird diese Studie aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

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

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

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

Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Tofacitinib⁶ zugrunde gelegt. Diese Zahlen basieren auf Prävalenz- und Inzidenzdaten von diagnostizierten Patientinnen und Patienten. In der Gesamtschau ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten im Tofacitinib-Verfahren tendenziell unterschätzt sowie mit Unsicherheiten behaftet. Es resultiert die gleiche Patientenzahl, auf die auch in der frühen Nutzenbewertung von Ixekizumab und Upadacitinib⁷ jeweils abgestellt wurde. Trotz der Unsicherheiten werden die Zahlen aus dem Tofacitinib-Verfahren als weniger unterschätzt angesehen als die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Verfahren vorgelegten Zahlen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Bimzelx (Wirkstoff: Bimekizumab (D-949)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. September 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Bimekizumab ist durch in der Therapie der ankylosierenden Spondylitis erfahrene Ärztinnen und Ärzte vorgesehen.

⁶ Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für Tofacitinib vom 16. Juni 2022.

⁷ Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für Ixekizumab vom 21. Januar 2021 sowie für Upadacitinib vom 15. Juli 2021.

2.4 Therapiekosten

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

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

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

a) Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

und

b) Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Behandlungsdauer:

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bimekizumab	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
TNF- α -Inhibitor				
Adalimumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Certolizumab pegol	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
	oder kontinuierlich,	oder 13,0	1	oder 13,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	1 x alle 28 Tage			
Etanercept	kontinuierlich, 2 x innerhalb von 7 Tagen	52,1	2	104,2
	oder kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	oder 52,1	1	oder 52,1
Golimumab	kontinuierlich, 1 x monatlich	12,0	1	12,0
Infliximab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
IL-17-Inhibitor				
Ixekizumab	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Secukinumab	kontinuierlich, 1 x monatlich	12,0	1	12,0

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Bimekizumab	160 mg	160 mg	1 x 160 mg	13,0	13,0 x 160 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
TNF- α -Inhibitor					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Certolizumab pegol	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg
	oder 400 mg	oder 400 mg	oder 2 x 200 mg	oder 13,0	oder 26,0 x 200 mg
Etanercept	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	104,2	104,2 x 25 mg
	oder 50 mg	oder 50 mg	oder 1 x 50 mg	oder 52,1	oder 52,1 x 50 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Golimumab	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	12,0	12,0 x 50 mg
Infliximab	120 mg	120 mg	1 x 120 mg	26,1	26,1 x 120 mg
IL-17-Inhibitor					
Ixekizumab	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	13,0	13,0 x 80 mg
Secukinumab	150 mg – 300 mg	150 mg – 300 mg	1 x 150 mg – 1 x 300 mg	12,0	12,0 x 150 mg – 12,0 x 300 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufpreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Bimekizumab 160 mg	4 ILO	5 998,30 €	2,00 €	242,34 €	5 753,96 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab 40 mg ⁸	6 ILO	2 859,20 €	2,00 €	228,57 €	2 628,63 €
Certolizumab pegol 200 mg ⁸	6 ILO	2 859,20 €	2,00 €	0,00 €	2 857,20 €
Etanercept 25 mg ⁸	24 ILO	2 859,20 €	2,00 €	228,57 €	2 628,63 €
Etanercept 50 mg ⁸	12 ILO	2 859,20 €	2,00 €	228,57 €	2 628,63 €
Golimumab 50 mg ⁸	3 ILO	2 605,96 €	2,00 €	0,00 €	2 603,96 €
Infliximab 120 mg	6 IFE	4 118,45 €	2,00 €	397,56 €	3 718,89 €

⁸ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenaufgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ixekizumab 80 mg	3 PEN	3 989,32 €	2,00 €	160,38 €	3 826,94 €
Secukinumab 150 mg	6 PEN	4 654,03 €	2,00 €	187,50 €	4 464,53 €
Secukinumab 300 mg	3 PEN	4 654,03 €	2,00 €	187,50 €	4 464,53 €

Abkürzungen: IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze; ILO = Injektionslösung; PEN = Injektionslösung in einem Fertigen

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr
Bimekizumab Adalimumab Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab Infliximab	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	58,00 €	58,00 €

Bezeichnung Therapie	der	Bezeichnung Leistung	der	Anzahl	Kosten Einheit pro	Kosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr
		Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)		1	16,78 €	16,78 €
Adalimumab		HBs-Antigen (GOP 32781)		1	5,50 €	5,50 €
Certolizumab Pegol		anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ⁹		1	5,50 €	5,50 €
Etanercept		anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)		1	5,90 €	5,90 €
Golimimumab		HBV-DNA (GOP 32817) ¹⁰		1	89,50 €	89,50 €
Infliximab						

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Bimekizumab (D-949) eingesetzt werden können

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

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

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

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für

⁹ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv

¹⁰ Abrechnung der GOP 32817 zur Diagnostik einer HBV-Reaktivierung oder vor, während, zum Abschluss oder nach Abbruch einer spezifischen antiviralen Therapie.

freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

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

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

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

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

Kombinationspartner

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

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

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

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

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

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

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

Benennung

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

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

Ausnahme von der Benennung

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

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

Rechtswirkungen der Benennung

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

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

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

a) Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

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

Referenzen:

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

b) Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

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

Referenzen:

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

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Januar 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

Am 29. Juni 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Bimekizumab (D-949) beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 3. Juli 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Bimekizumab (D-949) beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 28. September 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Oktober 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Oktober 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 6. November 2023 statt.

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

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

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Januar 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	23. Mai 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Oktober 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. November 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. November 2023 5. Dezember 2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Dezember 2023	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 21. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Bimekizumab (D-949) (neues Anwendungsgebiet: Ankylosierende Spondylitis)

Vom 21. Dezember 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 5. Oktober 2023 (BAnz AT 22.01.2024 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Bimekizumab (D-949) gemäß dem Beschluss vom 3. März 2022 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:**

Bimekizumab (D-949)

Beschluss vom: 21. Dezember 2023
In Kraft getreten am: 21. Dezember 2023
BANz AT 12.02.2024 B2

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

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

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

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Bimekizumab:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Bimekizumab (D-949) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Bimekizumab:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Bimekizumab (D-949) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹¹

- a) Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

¹¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-61), sofern nicht anders indiziert.

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

- a) Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

ca. 10 700 Patientinnen und Patienten

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

ca. 6 100 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Bimzelx (Wirkstoff: Bimekizumab (D-949)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 28. September 2023):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Bimekizumab ist durch in der Therapie der ankylosierenden Spondylitis erfahrene Ärztinnen und Ärzte vorgesehen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

und

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Bimekizumab	18 700,37 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	74,78 €
Gesamt:	18 775,15 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11 434,54 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	181,18 €
Gesamt:	11 615,72 €
Certolizumab Pegol	12 381,20 € - 12 428,82 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	181,18 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Gesamt:	12 562,38 € - 12 610,00 €
Etanercept zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Gesamt:	11 412,64 € 181,18 € 11 593,82 €
Golimumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Gesamt:	10 415,84 € 181,18 € 10 597,02 €
Infliximab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: Gesamt:	16 177,17 € 181,18 € 16 358,35 €
Ixekizumab	16 583,41 €
Secukinumab	8 929,06 € - 17 858,12 €

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

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Bimekizumab (D-949) eingesetzt werden können

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

- a) Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.
- b) Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

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

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

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

Berlin, den 21. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Montag, 12. Februar 2024
BAnz AT 12.02.2024 B2
Seite 1 von 4

Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 21. Dezember 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 5. Oktober 2023 (BAnz AT 22.01.2024 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Bimekizumab gemäß dem Beschluss vom 3. März 2022 nach Nummer 5 folgende Angaben angefügt:

Bimekizumab

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

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

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

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Bimekizumab:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einem qualifizierten elektronischen Siegel versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Bimekizumab:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:*

- a) Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

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

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter beziehungsweise relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

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

- a) Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

ca. 10 700 Patientinnen und Patienten

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

ca. 6 100 Patientinnen und Patienten

* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-61), sofern nicht anders indiziert.



3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Bimekizumab ist durch in der Therapie der ankylosierenden Spondylitis erfahrene Ärztinnen und Ärzte vorgesehen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben
und
- b) Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

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

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

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

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

- a) Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.
- b) Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben
 - Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

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



II.

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

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

Berlin, den 21. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

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

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Oktober 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bimekizumab (Neues Anwendungsgebiet: Ankylosierende Spondylitis)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Bimekizumab
- **Handelsname:** Bimzelx
- **Therapeutisches Gebiet:** Ankylosierende Spondylitis (Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** UCB Pharma GmbH

Fristen

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

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-07-01-D-949)

Modul 1

(PDF 723,22 kB)

Modul 2

(PDF 1,03 MB)

Modul 3D

(PDF 1,83 MB)

Modul 4D

(PDF 3,16 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,77 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Bimekizumab (Bimzelx)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bimekizumab (Neues Anwendungsgebiet: Ankylosierende Spondylitis) - Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapien

a) Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Bimekizumab:

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

b) Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Bimekizumab:

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

Stand der Information: Juli 2023

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.10.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 550,83 kB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 157,31 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

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

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

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

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word
(Word 37,34 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.10.2023** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Bimekizumab - 2023-07-01-D-949*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

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

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

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

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

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

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

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. November 2023 um 14:30 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Bimekizumab (D-949)**

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
UCB Pharma GmbH	23.10.2023
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	20.10.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.10.2023
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (DGRh)	23.10.2023
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	23.10.2023

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
UCB Pharma GmbH						
Fr. Dr. Dehmlow	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Marchowez	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Dombrowsky	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Bunsen	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
V AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Fr. Dening	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Sander	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie						
Fr. Dr. Köhm	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Fiehn	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
-	-	-	-	-	-	-

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der UCB Pharma GmbH

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hinweis: Die axiale Spondyloarthritis (axSpA) ist eine unheilbare entzündliche rheumatische Erkrankung, die zur Gruppe der Spondyloarthritiden zählt. Als sogenannte „Umbrella-Indikation“ bildet die axSpA den Schirm über die ankylosierende Spondylitis (mit radiographisch nachgewiesener Sakroiliitis, AS), auch Morbus Bechterew genannt, und die axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS (nr-axSpA). Gemäß der deutschen S3-Leitlinie handelt es sich bei der Unterteilung in AS und nr-axSpA jedoch eher um eine arbiträre Trennung, da es sich um ein einziges Krankheitsbild handelt (1). Aus diesem Grund hat sich die UCB Pharma GmbH dafür entschieden, ein gemeinsames Dossier (Kodierung D) für die axSpA einzureichen. Der G-BA behandelt die nr-axSpA und die AS hingegen als zwei gänzlich voneinander getrennte Indikationen in zwei separaten Nutzenbewertungsverfahren. Die UCB Pharma GmbH hat den Entschluss getroffen, zu beiden Verfahren eine identische Stellungnahme einzureichen, die sich auf die axSpA insgesamt bezieht und sowohl die nr-axSpA als auch die AS nebeneinander abdeckt.</p> <p>Vorwort zur Stellungnahme: Am 2. Oktober 2023 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Dossierbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Nutzenbewertung von Bimekizumab (BIMZELX®) gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.</p> <p>Die UCB Pharma GmbH als betroffenes Unternehmen gemäß 5. Kapitel § 19 Verfahrensordnung (VerfO) vertreibt in Deutschland das vom</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG bewertete Arzneimittel BIMZELX® (Wirkstoff Bimekizumab) auf Grundlage einer für die UCB Pharma SA erteilten Zulassung.</p> <p><u>Wirkmechanismus:</u></p> <p>Bimekizumab unterscheidet sich durch einen einzigartigen Wirkmechanismus von den bisher zugelassenen Interleukin (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.</p> <p><u>Anwendungsgebiet:</u></p> <p>Bimekizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete (AWG) zugelassen (2). Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich ausschließlich auf folgendes AWG:</p> <p>Bimekizumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver axSpA, unterteilt in:</p> <ul style="list-style-type: none">• Erwachsene Patienten mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, nachgewiesen durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomographie (MRT), die auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs oder non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<ul style="list-style-type: none"> Erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. <p>Der G-BA hat beide Teilwendungsgebiete der axSpA für die Bewertung weiter unterteilt:</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td rowspan="2">nr-axSpA</td> <td>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.</td> </tr> <tr> <td>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 biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt.</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">AS</td> <td>Erwachsene mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.</td> </tr> <tr> <td>Erwachsene mit aktiver AS, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt.</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Studien des klinischen Entwicklungsprogramms:</u> Die Bewertung des medizinischen Nutzens der Therapie mit Bimekizumab im Vergleich zu einer Therapie mit Placebo erfolgte auf Grundlage der beiden Zulassungsstudien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2. Darüber hinaus standen mit</p>		nr-axSpA	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.	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 biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt.	AS	Erwachsene mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.	Erwachsene mit aktiver AS, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt.	
nr-axSpA	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.							
	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 biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt.							
AS	Erwachsene mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.							
	Erwachsene mit aktiver AS, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt.							

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Studie BE AGILE und der Open Label (OL)-Extensionsstudie der BE AGILE 3-Jahresdaten zur Langzeitwirksamkeit und -verträglichkeit von Bimekizumab zur Verfügung.</p> <p><u>Ergebnisse:</u></p> <p>In den Studien des klinischen Entwicklungsprogramms konnte unter Bimekizumab:</p> <ul style="list-style-type: none">• ein breites Wirksamkeitsspektrum hinsichtlich einer Vielzahl klinisch relevanter Manifestationen,• eine vergleichbar gute Wirksamkeit bei bDMARD-naiven und bDMARD-erfahrenen Patientinnen und Patienten,• eine schnelle Symptomkontrolle,• eine effektive Symptomkontrolle,• eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität,• eine langanhaltende Symptomkontrolle und gute Langzeitverträglichkeit <p>gezeigt werden (3-6).</p> <p><u>Zusammenfassung der IQWiG Bewertung:</u></p> <p>Es erfolgte für keins der (Teil-)Anwendungsgebiete eine Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise, da keine geeigneten Studien vorlagen, um einen Zusatznutzen für Bimekizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT abzuleiten. In diesem Vorgehen stimmt die Position der UCB Pharma GmbH mit der des IQWiG überein.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für beide Patientenpopulationen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Bimekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Bei der im Dossier vorgelegten Studie BE MOBILE 2 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, welche Bimekizumab gegenüber Placebo bei der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis vergleicht. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier wird diese Studie aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Übersicht zur Stellungnahme:</u> Die UCB Pharma GmbH nimmt zur IQWiG Nutzenbewertung nachfolgend Stellung. Dabei ist eine kritische Auseinandersetzung insbesondere mit den folgenden Aspekten aus der IQWiG Nutzenbewertung wichtig, da diese aus Sicht der UCB Pharma GmbH nicht adäquat adressiert wurden:</p> <ul style="list-style-type: none">• Bestimmung der GKV-Zielpopulation<ul style="list-style-type: none">○ Anteil an mit bDMARD behandelten Patientinnen und Patienten○ Anteil an Patientinnen und Patienten mit Erhalt einer konventionellen (NSAR)-Vortherapie○ Anteil an Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Therapieansprechen○ Einordnung in bisherige Verfahren• Kosten der Therapie<ul style="list-style-type: none">○ Berücksichtigung der höheren Dosierung bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von > 100 kg○ Nicht-Berücksichtigung des Herstellerrabattes bei Festbeträgen	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
nr-axSpA: S. II.10, Zeile 13ff AS: S. II.10, Zeile 10ff	<p>GKV-Zielpopulation – Anteil an mit bDMARD-Behandelten Patientinnen und Patienten</p> <p>Anmerkung: Nutzenbewertung IQWiG:</p> <table border="1" data-bbox="293 735 1171 1374"> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 735 409 1126">nr-axSpA</td> <td data-bbox="409 735 1171 1126"> <p>„Der vom pU veranschlagte Anteilswert von 16,67 % bezieht sich nicht ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, sondern auch auf Patientinnen und Patienten mit anderen Formen der axialen Spondyloarthritis, die in die Auswertung eingeschlossen wurden. Es ist unklar, inwieweit der Anteilswert bei Berücksichtigung von ausschließlich Patientinnen und Patienten mit nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis abweicht. Der Anteilswert ist daher mit Unsicherheit behaftet.“</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1126 409 1374">AS</td> <td data-bbox="409 1126 1171 1374"> <p>„Der vom pU veranschlagte Anteilswert von 16,67 % bezieht sich nicht ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit ankylosierender Spondylitis, sondern auch auf Patientinnen und Patienten mit anderen Formen der axialen Spondyloarthritis, die in die Auswertung eingeschlossen wurden. Es ist unklar, inwieweit der Anteilswert bei Berücksichtigung von</p> </td> </tr> </tbody> </table>	nr-axSpA	<p>„Der vom pU veranschlagte Anteilswert von 16,67 % bezieht sich nicht ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, sondern auch auf Patientinnen und Patienten mit anderen Formen der axialen Spondyloarthritis, die in die Auswertung eingeschlossen wurden. Es ist unklar, inwieweit der Anteilswert bei Berücksichtigung von ausschließlich Patientinnen und Patienten mit nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis abweicht. Der Anteilswert ist daher mit Unsicherheit behaftet.“</p>	AS	<p>„Der vom pU veranschlagte Anteilswert von 16,67 % bezieht sich nicht ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit ankylosierender Spondylitis, sondern auch auf Patientinnen und Patienten mit anderen Formen der axialen Spondyloarthritis, die in die Auswertung eingeschlossen wurden. Es ist unklar, inwieweit der Anteilswert bei Berücksichtigung von</p>	
nr-axSpA	<p>„Der vom pU veranschlagte Anteilswert von 16,67 % bezieht sich nicht ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, sondern auch auf Patientinnen und Patienten mit anderen Formen der axialen Spondyloarthritis, die in die Auswertung eingeschlossen wurden. Es ist unklar, inwieweit der Anteilswert bei Berücksichtigung von ausschließlich Patientinnen und Patienten mit nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis abweicht. Der Anteilswert ist daher mit Unsicherheit behaftet.“</p>					
AS	<p>„Der vom pU veranschlagte Anteilswert von 16,67 % bezieht sich nicht ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit ankylosierender Spondylitis, sondern auch auf Patientinnen und Patienten mit anderen Formen der axialen Spondyloarthritis, die in die Auswertung eingeschlossen wurden. Es ist unklar, inwieweit der Anteilswert bei Berücksichtigung von</p>					

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p data-bbox="293 528 1167 635"><i>ausschließlich Patientinnen und Patienten mit ankylosierender Spondylitis abweicht. Der Anteilswert ist daher mit Unsicherheit behaftet“</i></p> <p data-bbox="293 651 1151 895">Vorgeschlagene Änderung: Die UCB Pharma GmbH sieht das methodische Vorgehen bzgl. der Herleitung der Zielpopulation der axSpA als geeignet an. Der angegebene Anteilswert von 16,67 % der Patientinnen und Patienten, die eine Biologika-Therapie erhalten, ist repräsentativ für die axSpA und umfasst sowohl Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA als auch mit AS.</p> <p data-bbox="293 916 1167 1230">Stellungnahme UCB: In der zugrunde liegenden Routinedatenanalyse (7) wird der ICD-10 Code M45. (Spondylitis ankylosans) angewandt, der beide Stadien der axSpA - die nr-axSpA und die AS - umfasst und folglich alle Patientinnen und Patienten mit einer gesicherten axSpA-Diagnose einschließt. Somit liegt bei Betrachtung der nr-axSpA und der AS in der Gesamtschau keine Unterschätzung vor, da diese Teilpopulation die axSpA komplett abbildet.</p>	<p data-bbox="1198 647 2083 715">Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p data-bbox="1198 735 2083 1364">Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Tofacitinib (Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für Tofacitinib vom 16. Juni 2022) zugrunde gelegt. Diese Zahlen basieren auf Prävalenz- und Inzidenzdaten von diagnostizierten Patientinnen und Patienten. In der Gesamtschau ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten im Tofacitinib-Verfahren tendenziell unterschätzt sowie mit Unsicherheiten behaftet. Es resultiert die gleiche Patientenzahl, auf die auch in der frühen Nutzenbewertung von Ixekizumab und Upadacitinib (Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für Ixekizumab vom 21. Januar 2021 sowie für Upadacitinib vom 15. Juli 2021) jeweils abgestellt wurde. Trotz der Unsicherheiten werden die Zahlen aus dem Tofacitinib-Verfahren als weniger unterschätzt angesehen als die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Verfahren vorgelegten Zahlen.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
<p>nr-axSpA: S. II.10, Zeile 19ff</p> <p>AS S. II.10 Zeile 16ff</p>	<p>GKV-Zielpopulation – Anteil an Patientinnen und Patienten mit Erhalt einer konventionellen (NSAR-) Vortherapie</p> <p>Anmerkung: Nutzenbewertung IQWiG:</p> <table border="1" data-bbox="293 699 1171 1161"> <tr> <td data-bbox="293 699 409 951">nr-axSpA</td> <td data-bbox="409 699 1171 951">„Aufgrund der Operationalisierung bleiben zudem diejenigen Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 1 unberücksichtigt, die auf eine Therapie mit NSAR unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, jedoch (noch) nicht auf bDMARD umgestellt wurden.“</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 951 409 1161">AS</td> <td data-bbox="409 951 1171 1161">„Aufgrund der Operationalisierung bleiben zudem diejenigen Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 1 unberücksichtigt, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, jedoch (noch) nicht auf bDMARD umgestellt wurden“</td> </tr> </table> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aus Sicht der UCB Pharma GmbH ist eine etwaige Unterschätzung der Zielpopulation, die durch das nicht-Einbeziehen der Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie mit NSAR unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, jedoch (noch) nicht auf bDMARD umgestellt wurden,</p>	nr-axSpA	„Aufgrund der Operationalisierung bleiben zudem diejenigen Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 1 unberücksichtigt, die auf eine Therapie mit NSAR unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, jedoch (noch) nicht auf bDMARD umgestellt wurden.“	AS	„Aufgrund der Operationalisierung bleiben zudem diejenigen Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 1 unberücksichtigt, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, jedoch (noch) nicht auf bDMARD umgestellt wurden“	
nr-axSpA	„Aufgrund der Operationalisierung bleiben zudem diejenigen Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 1 unberücksichtigt, die auf eine Therapie mit NSAR unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, jedoch (noch) nicht auf bDMARD umgestellt wurden.“					
AS	„Aufgrund der Operationalisierung bleiben zudem diejenigen Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 1 unberücksichtigt, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, jedoch (noch) nicht auf bDMARD umgestellt wurden“					

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vernachlässigbar gering und hat daher keinen nennenswerten Einfluss auf die Größe der Zielpopulation. Die UCB Pharma GmbH ist daher der Ansicht, dass diese Patientenpopulation nicht gesondert quantifiziert werden muss und es sich somit bei der angegebenen Patientenzahl für die axSpA um eine adäquate Abbildung der Patientenpopulation handelt.</p> <p>Stellungnahme UCB: In der zugrunde liegenden Routinedatenanalyse (7) wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die im Beobachtungsjahr bereits ein zur Behandlung der axSpA zugelassenes Biologikum erhalten haben.</p> <p>Wie vom IQWiG angemerkt, bleiben somit für Fragestellung 1 die Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die auf eine konventionelle Therapie mit NSAR unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, jedoch (noch) nicht auf bDMARD umgestellt wurden, was zu einer potenziellen Unterschätzung der Zielpopulation führen kann. Die Unterschätzung ist jedoch als sehr gering einzustufen, da alle in der Indikation axSpA zugelassenen Biologika in Deutschland voll verschreibungs- und erstattungsfähig sind und laut Zulassung erst nach Versagen/Nicht-Ansprechen auf eine konventionelle Therapie eingesetzt werden dürfen. Es wird somit angenommen, dass Therapieentscheidungen basierend auf Empfehlungen der nationalen Leitlinie (1) getroffen werden und</p>	<p>Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Tofacitinib (Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für Tofacitinib vom 16. Juni 2022) zugrunde gelegt. Diese Zahlen basieren auf Prävalenz- und Inzidenzdaten von diagnostizierten Patientinnen und Patienten. In der Gesamtschau ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten im Tofacitinib-Verfahren tendenziell unterschätzt sowie mit Unsicherheiten behaftet. Es resultiert die gleiche Patientenzahl, auf die auch in der frühen Nutzenbewertung von Ixekizumab und Upadacitinib (Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für Ixekizumab vom 21. Januar 2021 sowie für Upadacitinib vom 15. Juli 2021) jeweils abgestellt wurde.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
	<p>Patientinnen und Patienten, die auf eine kontinuierliche Standardtherapie mit NSAR unzureichend ansprechen oder diese nicht vertragen und trotz Therapie eine weiterhin hohe Krankheitsaktivität haben, zeitnah auf ein Biologikum eingestellt werden.</p> <p>Des Weiteren würde ein Einschluss von Patientinnen und Patienten mit NSAR-Therapie, nicht zuletzt auch aufgrund des breiten Einsatzes der NSAR, zu einer starken Überschätzung der Populationsgröße führen und Patientinnen und Patienten einschließen, die aufgrund des Ansprechens auf eine konventionelle Therapie keine Biologika-Therapie benötigen.</p>	<p>Trotz der Unsicherheiten werden die Zahlen aus dem Tofacitinib-Verfahren als weniger unterschätzt angesehen als die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Verfahren vorgelegten Zahlen.</p>		
<p>nr-axSpA: S. II.10 Zeile 24ff AS S. II.10</p>	<p>GKV-Zielpopulation – Anteil an Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Therapieansprechen</p> <p>Anmerkung: Nutzenbewertung IQWiG:</p> <table border="1" data-bbox="293 1123 1169 1367"> <tr> <td data-bbox="293 1123 405 1367">nr-axSpA</td> <td data-bbox="405 1123 1169 1367"> <p>„Der pU hat für die jeweiligen Fragestellungen die Mittelwerte der Spannen angesetzt. Stattdessen hätte er – in Ermangelung weiterer Daten – analog zum Vorgehen im Verfahren zur ankylosierenden Spondylitis Patientenzahlen auf Basis der jeweiligen oberen Grenze der Spanne (Fragestellung 1: 70,0 %; Fragestellung 2: 40,0 %) berechnen können, um den</p> </td> </tr> </table>	nr-axSpA	<p>„Der pU hat für die jeweiligen Fragestellungen die Mittelwerte der Spannen angesetzt. Stattdessen hätte er – in Ermangelung weiterer Daten – analog zum Vorgehen im Verfahren zur ankylosierenden Spondylitis Patientenzahlen auf Basis der jeweiligen oberen Grenze der Spanne (Fragestellung 1: 70,0 %; Fragestellung 2: 40,0 %) berechnen können, um den</p>	
nr-axSpA	<p>„Der pU hat für die jeweiligen Fragestellungen die Mittelwerte der Spannen angesetzt. Stattdessen hätte er – in Ermangelung weiterer Daten – analog zum Vorgehen im Verfahren zur ankylosierenden Spondylitis Patientenzahlen auf Basis der jeweiligen oberen Grenze der Spanne (Fragestellung 1: 70,0 %; Fragestellung 2: 40,0 %) berechnen können, um den</p>			

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zeile 21ff	<p><i>beschriebenen Unterschätzungen zumindest teilweise entgegenzuwirken. Zusätzlich ist für Fragestellung 2 darauf hinzuweisen, dass sich die Spanne von 30,0 % bis 40,0 % auf das Krankheitsbild der Spondyloarthritis bezieht. Daraus ergibt sich eine Unsicherheit, da auch die periphere Spondyloarthritis sowie die ankylosierende Spondylitis enthalten sind, die nicht Teil des vorliegenden Anwendungsgebiets sind.“</i></p> <p>AS <i>„Es ist unklar, weshalb der pU für die jeweiligen Fragestellungen die Mittelwerte der Spannen angesetzt hat, da im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Ixekizumab im Beschluss infolge von Einschätzungen des IQWiG je Fragestellung nur diejenige Patientenzahl angegeben wurde, die der jeweiligen oberen Grenze der Spanne (Fragestellung 1: 70,0 %; Fragestellung 2: 40,0 %) entspricht. Zusätzlich ist für Fragestellung 2 darauf hinzuweisen, dass sich die Spanne von 30 % bis 40,0 % auf das Krankheitsbild der Spondyloarthritis bezieht. Daraus ergibt sich eine Unsicherheit, da auch die periphere Spondyloarthritis sowie die nicht röntgenologische</i></p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="293 528 1167 600" style="border: 1px solid black; padding: 2px;"> <p><i>axiale Spondyloarthritis enthalten sind, die nicht Teil des vorliegenden Anwendungsgebiets sind.“</i></p> </div> <p>Vorgeschlagene Änderung: Aus Sicht der UCB Pharma GmbH stellen die im Dossier herangezogenen Mittelwerte für die jeweiligen Fragestellungen 1 und 2 die bestmögliche Näherung an die tatsächliche Zielpopulation dar. Eine Unterteilung der axSpA in nr-axSpA und AS, sollte nicht in einer willkürlichen Vergrößerung der Zielpopulation resultieren, sondern die bestätigte Populationsgröße der axSpA in ihrer Gesamtheit widerspiegeln.</p> <p>Stellungnahme UCB: Die Größe der axSpA-Population wurde im früheren Verfahren zu Ixekizumab bereits akzeptiert (8, 9). Aus Sicht der UCB Pharma GmbH liefert die weitere Unterteilung der axSpA in zwei Teilanwendungsgebiete keine Begründung dafür, die jeweilige Zielpopulation der nr-axSpA und AS zu vergrößern.</p> <p>Es ist außerdem darauf hinzuweisen, dass sich bei Berücksichtigung der jeweiligen oberen Grenze der Spanne (Fragestellung 1: 70,0 %; Fragestellung 2: 40,0 %) – wie vom IQWiG vorgeschlagen – für die nr-axSpA sowie für die AS jeweils eine Vergrößerung der Zielpopulation um 10 % ergeben würde. Eine etwaige</p>	<p>Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Tofacitinib (Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für Tofacitinib vom 16. Juni 2022) zugrunde gelegt. Diese Zahlen basieren auf Prävalenz- und Inzidenzdaten von diagnostizierten Patientinnen und Patienten. In der Gesamtschau ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten im Tofacitinib-Verfahren</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
	<p>Unterschätzung kann nicht durch eine willkürlich mit 10 % quantifizierte Vergrößerung der jeweiligen Teilpopulationen ausgeglichen werden. Stattdessen sollte eine sinnhafte Aufteilung der Populationen für Fragestellung 1 und 2 angewandt werden, die in der Summe in 100 % resultiert, was durch die Bildung der jeweiligen Mittelwerte der Spannen (Fragestellung 1: 65,0 %; Fragestellung 2: 35,0 %) erreicht wird.</p> <p>Wie in der IQWiG-Nutzenbewertung angegeben, werden in der Quelle von Menegatti et al., 2019 (10) sowohl Patientinnen und Patienten mit peripherer Spondyloarthritis als auch mit ankylosierender Spondylitis eingeschlossen, was korrekterweise zu einer Unsicherheit führt. Diese kann jedoch sowohl in einer Unter- als auch einer Überschätzung begründet sein. Eine pauschale Erhöhung der Patientenanteile wird den adressierten Unsicherheiten also nicht gerecht.</p>	<p>tendenziell unterschätzt sowie mit Unsicherheiten behaftet. Es resultiert die gleiche Patientenzahl, auf die auch in der frühen Nutzenbewertung von Ixekizumab und Upadacitinib (Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für Ixekizumab vom 21. Januar 2021 sowie für Upadacitinib vom 15. Juli 2021) jeweils abgestellt wurde. Trotz der Unsicherheiten werden die Zahlen aus dem Tofacitinib-Verfahren als weniger unterschätzt angesehen als die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Verfahren vorgelegten Zahlen.</p>		
nr- axSpA: S. II.11 Zeile 17ff	<p>GKV-Zielpopulation – Einordnung in bisherige Verfahren</p> <p>Anmerkung: Nutzenbewertung IQWiG:</p> <table border="1" data-bbox="293 1209 1171 1388"> <tr> <td data-bbox="293 1209 409 1388">nr- axSpA</td> <td data-bbox="409 1209 1171 1388">„Insgesamt kann die Patientenzahl im Beschluss zu Upadacitinib bei nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (ca. 19.500) in Ermangelung weiterer Daten für das vorliegende Verfahren beibehalten werden, wobei sie als Mindestanzahl zu verstehen ist.“</td> </tr> </table>	nr- axSpA	„Insgesamt kann die Patientenzahl im Beschluss zu Upadacitinib bei nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (ca. 19.500) in Ermangelung weiterer Daten für das vorliegende Verfahren beibehalten werden, wobei sie als Mindestanzahl zu verstehen ist.“	
nr- axSpA	„Insgesamt kann die Patientenzahl im Beschluss zu Upadacitinib bei nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (ca. 19.500) in Ermangelung weiterer Daten für das vorliegende Verfahren beibehalten werden, wobei sie als Mindestanzahl zu verstehen ist.“			

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
AS: S. II.12 Tabelle 1	<p><i>Eine Aufteilung auf die Fragestellungen kann unter Berücksichtigung der Anmerkungen zu den Schritten 4a und 4b erfolgen. Diese Bewertung gilt für den Fall, dass das unzureichende Ansprechen bzw. die Unverträglichkeit unabhängig vom Betrachtungsjahr vorgelegen haben muss. Sofern das unzureichende Ansprechen bzw. die Unverträglichkeit für das Betrachtungsjahr gilt, kann die Anzahl der Patientinnen und Patienten auch niedriger liegen.“</i></p> <p>AS <i>„Die Herleitung der Patientenzahlen stützt sich größtenteils auf die Herleitung im vorangegangenen Verfahren in dieser Indikation. Da die Patientenzahlen im vorangegangenen Verfahren als tendenziell unterschätzt bewertet wurden und die nun vom pU vorgelegten Patientenzahlen noch niedriger liegen, stellen diese keine geeignetere Schätzung der Patientenzahlen dar, sodass somit die zuletzt vom G-BA im Beschluss zu Tofacitinib angegebenen Patientenzahlen (ca. 10.700 Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 1, ca. 6.100 Patientinnen und Patienten für die Fragestellung 2) vorzuziehen sind. Sie sind als Mindestanzahl zu verstehen.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus Sicht der UCB Pharma GmbH handelt es sich bei der Patientenzahl der axSpA um eine adäquate Abbildung der Patientenpopulation und nicht um eine Mindestanzahl.</p> <p>Stellungnahme UCB: Aus Sicht der UCB Pharma GmbH lässt sich unter Berücksichtigung der bereits angebrachten Argumente zu den Aspekten:</p> <ul style="list-style-type: none">• Erhalt einer bDMARD-Therapie• Erhalt einer konventionellen (NSAR-) Vortherapie• unzureichendes Therapieansprechen <p>ist in der Gesamtschau das Fazit ziehen, dass es sich bei der Patientenzahl nicht um eine Mindestanzahl handelt, sondern die Patientenpopulation der axSpA adäquat widerspiegelt.</p>	<p>Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Den Angaben werden die Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier zum Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffs Tofacitinib (Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für Tofacitinib vom 16. Juni 2022) zugrunde gelegt. Diese Zahlen basieren auf Prävalenz- und Inzidenzdaten von diagnostizierten Patientinnen und Patienten. In der Gesamtschau ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten im Tofacitinib-Verfahren tendenziell unterschätzt sowie mit Unsicherheiten behaftet. Es resultiert die gleiche Patientenzahl, auf die auch in der frühen Nutzenbewertung von Ixekizumab und Upadacitinib (Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für Ixekizumab vom 21. Januar 2021 sowie für Upadacitinib vom 15. Juli 2021) jeweils abgestellt wurde. Trotz der Unsicherheiten werden die Zahlen aus dem Tofacitinib-Verfahren als weniger unterschätzt angesehen als die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Verfahren vorgelegten Zahlen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
nr-axSpA: S. II.14 Zeile 7ff AS: S. II.14 Zeile 10ff	<p>Kosten der Therapie – Berücksichtigung der höheren Dosierung bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von > 100 kg</p> <p>Anmerkung: Nutzenbewertung IQWiG:</p> <table border="1" data-bbox="293 735 1169 1302"> <tr> <td data-bbox="293 735 409 1302">nr-axSpA / AS</td> <td data-bbox="409 735 1169 1302"> „Für Golimumab setzt der pU einen Verbrauch sowohl für Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht von ≤ 100 kg (Dosis von 50 mg) als auch für Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht > 100 kg (Dosiserhöhung auf 100 mg, wenn nach 3 oder 4 Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielt wurde und unter Berücksichtigung des erhöhten Risikos für bestimmte schwerwiegende Nebenwirkungen) an. Unter Zugrundelegung eines durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen von 77,7 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 werden in der vorliegenden Bewertung ausschließlich die Angaben des pU basierend auf einem Körpergewicht von ≤ 100 kg dargestellt und bewertet.“ </td> </tr> </table> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	nr-axSpA / AS	„Für Golimumab setzt der pU einen Verbrauch sowohl für Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht von ≤ 100 kg (Dosis von 50 mg) als auch für Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht > 100 kg (Dosiserhöhung auf 100 mg, wenn nach 3 oder 4 Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielt wurde und unter Berücksichtigung des erhöhten Risikos für bestimmte schwerwiegende Nebenwirkungen) an. Unter Zugrundelegung eines durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen von 77,7 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 werden in der vorliegenden Bewertung ausschließlich die Angaben des pU basierend auf einem Körpergewicht von ≤ 100 kg dargestellt und bewertet.“	
nr-axSpA / AS	„Für Golimumab setzt der pU einen Verbrauch sowohl für Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht von ≤ 100 kg (Dosis von 50 mg) als auch für Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht > 100 kg (Dosiserhöhung auf 100 mg, wenn nach 3 oder 4 Dosen kein ausreichendes klinisches Ansprechen erzielt wurde und unter Berücksichtigung des erhöhten Risikos für bestimmte schwerwiegende Nebenwirkungen) an. Unter Zugrundelegung eines durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen von 77,7 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 werden in der vorliegenden Bewertung ausschließlich die Angaben des pU basierend auf einem Körpergewicht von ≤ 100 kg dargestellt und bewertet.“			

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Angaben des pU zum Verbrauch von Infliximab sind plausibel. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten von Golimumab sollten ebenfalls Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von > 100 kg berücksichtigt werden, da sie von einer höheren Dosis profitieren.</p> <p>Stellungnahme UCB: Basierend auf Angaben aus klinischen Studien wird ersichtlich, dass Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine monatliche Dosis von 50 mg Golimumab von einer langfristigen Dosiserhöhung auf 100 mg profitieren (11). Zudem wird aus der Fachinformation von Golimumab deutlich, dass für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von > 100 kg eine Dosiserhöhung auf 100 mg bei unzureichendem Ansprechen erwogen werden kann (12, 13). In der Studie BE MOBILE 1 lag das Körpergewicht der Patientinnen und Patienten bei 16 % (Bimekizumab) bzw. 14 % (Placebo) in der Studie BE MOBILE 2 bei 13 % (Bimekizumab) bzw. 17 % (Placebo) bei > 100 kg (vgl. Modul 4D, S. 95, Tabelle 4-26 und S. 104, Tabelle 4-30). GKV-Verordnungsdaten für das Jahr 2022 stützen dieses Bild: Es entfallen 20,6 % der Golimumab-Verordnungen auf die 100 mg-Dosierung (14). Nach Ansicht der UCB Pharma GmbH sollten bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten von Golimumab auch die Patientinnen</p>	<p>Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und Patienten berücksichtigt werden, die ein höheres Körpergewicht als 100 kg aufweisen und möglicherweise von einer höheren Dosis profitieren.	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
nr-axSpA: S. II.14 Zeile 21ff und S. II.15 Zeile 9ff AS: S. II.14 Zeile 30ff und S. II.15 Zeile 27ff	<p>Kosten der Therapie – Nicht-Berücksichtigung des Herstellerrabatts bei Festbeträgen</p> <p>Anmerkung: Nutzenbewertung IQWiG:</p> <table border="1" data-bbox="293 699 1169 1270"> <tr> <td data-bbox="293 699 409 986">nr-axSpA</td> <td data-bbox="409 699 1169 986"> <p>„Für Adalimumab und Etanercept ergeben sich bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts, der auf Grundlage des Festbetrags berechnet wurde, niedrigere Kosten als vom pU angegeben.“</p> <p>„Die Arzneimittelkosten von Adalimumab und Etanercept sind bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags niedriger als vom pU angegeben.“</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 986 409 1270">AS</td> <td data-bbox="409 986 1169 1270"> <p>„Für Adalimumab, Etanercept und Infliximab ergeben sich bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts, der auf Grundlage des Festbetrags berechnet wurde, niedrigere Kosten als vom pU angegeben.“</p> <p>„Die Arzneimittelkosten von Adalimumab, Etanercept und Infliximab sind bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags niedriger als vom pU angegeben.“</p> </td> </tr> </table> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	nr-axSpA	<p>„Für Adalimumab und Etanercept ergeben sich bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts, der auf Grundlage des Festbetrags berechnet wurde, niedrigere Kosten als vom pU angegeben.“</p> <p>„Die Arzneimittelkosten von Adalimumab und Etanercept sind bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags niedriger als vom pU angegeben.“</p>	AS	<p>„Für Adalimumab, Etanercept und Infliximab ergeben sich bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts, der auf Grundlage des Festbetrags berechnet wurde, niedrigere Kosten als vom pU angegeben.“</p> <p>„Die Arzneimittelkosten von Adalimumab, Etanercept und Infliximab sind bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags niedriger als vom pU angegeben.“</p>	
nr-axSpA	<p>„Für Adalimumab und Etanercept ergeben sich bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts, der auf Grundlage des Festbetrags berechnet wurde, niedrigere Kosten als vom pU angegeben.“</p> <p>„Die Arzneimittelkosten von Adalimumab und Etanercept sind bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags niedriger als vom pU angegeben.“</p>					
AS	<p>„Für Adalimumab, Etanercept und Infliximab ergeben sich bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts, der auf Grundlage des Festbetrags berechnet wurde, niedrigere Kosten als vom pU angegeben.“</p> <p>„Die Arzneimittelkosten von Adalimumab, Etanercept und Infliximab sind bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags niedriger als vom pU angegeben.“</p>					

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Herstellerrabatt ist bei der Herleitung der Jahrestherapiekosten für Adalimumab, Etanercept und Infliximab nicht zu berücksichtigen.</p> <p>Stellungnahme UCB: Für die Wirkstoffe Adalimumab, Etanercept und Infliximab bestehen Festbeträge der Stufe 1 (Infliximab) und Stufe 2 (Adalimumab, Etanercept) (15, 16). Für Arzneimittel unter Festbetragsregelung fällt gemäß § 130a Abs. 3 SGB V kein Herstellerrabatt für patentgeschützte Präparate an; ein Rabatt für nicht mehr patentgeschützte Präparate fällt ebenfalls nicht an, da Biosimilars per Definition nicht mit Generika gleichzusetzen sind. Eine pauschalisierte Einberechnung der Herstellerabschläge ist vorliegend nicht sachgerecht, da der Herstellerabschlag zu Unrecht berechnet werden würde.</p> <p>Aus Sicht der UCB Pharma GmbH liegt keine Überschätzung der Arzneimittelkosten vor, daher sollte der Herstellerrabatt bei der Herleitung der Jahrestherapiekosten für Adalimumab, Etanercept und Infliximab nicht fiktiv berücksichtigt werden.</p>	<p>Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.</p>

Literaturverzeichnis

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. UCB Pharma S.A. Fachinformation Bimzelx® 160 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen (Stand 06/2023). 2023.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Lilly Deutschland GmbH. Modul 3A. Ixekizumab (Taltz®). 2020.
8. 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 – Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Axiale Spondyloarthritis). 2021.
9. 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.
10. 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.
11. Lyu R, Govoni M, Ding Q, Black CM, Kachroo S, Fan T, et al. Treatment persistence among patients with rheumatoid disease (RA, AS, PsA) treated with subcutaneous biologics in Germany. *Rheumatology international.* 2016;36(1):143-153.
12. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi® 50 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Stand 05/2023). 2023.
13. Janssen Biologics B.V. Fachinformation Simponi® 100 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Stand 05/2023). 2023.
14. INSIGHT Health GmbH. GKV-Abrechnungsdaten (NVI-KT), ICH-GALAXY^{NG}, Version: 4.33.6D32 (Stand: 08/2023): 2023. Aufgerufen am: 20.10.2023. Verfügbar unter: <https://portal.insight-health.de/#/auth>.
15. 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.

16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) und Anlage X (Vergleichsgrößenaktualisierung) – TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1, in Stufe 2. 2020.

5.2 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	20.10.2023
Stellungnahme zu	Bimekizumab (Bimzelx®) - Benennung der Arzneimittel gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V mit neuen Wirkstoffen, die in einer Kombinationstherapie mit Bimzelx® in der Indikation der Ankylosierende Spondylitis eingesetzt werden können
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zu dieser Stellungnahme</p> <p>Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zum Entwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 02. Oktober 2023 zur Benennung von Upadacitinib (Rinvoq®) als Kombinationspartner (Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gem. § 35a Absatz 3 Satz 4 des Fünften Sozialgesetzbuch (SGB V)) von Bimekizumab (Bimzelx®) im Indikationsgebiet „Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“(1). Am 05.10.2023 hat der G-BA den Beschluss zu Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V veröffentlicht (Ergänzung der Benennung von Kombinationen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V in bereits gefassten Beschlüssen). Dieser Beschluss ist am gleichen Tag in Kraft getreten und konkretisiert ein „enges Vorgehen“ bei der Benennung von Kombinationen. Nur explizit zugelassene Kombinationen oder Arzneimittel, bei denen die Fachinformationen einen Kombinationseinsatz ermöglichen, fallen unter die neue Regelung (2-4).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Upadacitinib (Rinvoq®) wird angewendet zur Behandlung (5)</p> <ul style="list-style-type: none">• der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.• der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.• 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.• der aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.• der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben• des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. <p>Bimekizumab (Bimzelx®) wird angewendet zur Behandlung (6)</p> <ul style="list-style-type: none">• erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.• allein oder in Kombination mit Methotrexat bei erwachsenen Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.• erwachsener Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, nachgewiesen durch erhöhtes 3 C-reaktives Protein (CRP) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT), die auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs oder non-steroidal anti-	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>inflammatory drugs, NSAIDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p> <ul style="list-style-type: none">• erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. <p>Ankylosierende Spondylitis</p> <p>In der Indikation Ankylosierenden Spondylitis hat G-BA folgende Subgruppen für das Indikationsgebiet von Bimekizumab (Bimzelx[®]) festgelegt und die Kombinationspartner im Entwurf wie folgt benannt:</p> <p><u>Subpopulation A:</u></p> <p>Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben</p> <p><u>Kombinationspartner gemäß G-BA:</u></p> <p>Ixekizumab (Taltz[®]), Secukinumab (Cosentyx[®]), Tofacitinib (Xeljanz[®]), Upadacitinib (Rinvoq[®]) (1)</p> <p><u>Subpopulation B:</u></p> <p>Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben</p>	<p>Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Kombinationspartner gemäß G-BA:</u> Ixekizumab (Taltz®), Secukinumab (Cosentyx®), Tofacitinib (Xeljanz®), Upadacitinib (Rinvoq®) (1)</p> <p>AbbVie nimmt aus Gründen der Verfahrensvereinfachung und zur Verkürzung des Dokuments jeweils nur zur Definition der Kombinationspartner über alle Patientengruppen hinweg Stellung und verzichtet auf eine Stellungnahme je Patientengruppe, da dies die Länge der Stellungnahme vervielfacht hätte. Im Folgenden wird dargelegt, warum eine Benennung von Upadacitinib mit Bimekizumab als Kombinationspartner in der AS nicht zu begründen ist.</p>	
<p>2. Stellungnahme zum rechtlichen Hintergrund</p> <p>Für den Wirkstoff Upadacitinib (Rinvoq®) gibt es keine Kombinationen mit anderen Wirkstoffen im Sinne des § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Die Benennung der oben genannten Kombinationspartner scheint noch auf der Basis des Konzepts der sog. „offenen Kombinationen“ des G-BA erfolgt zu sein, siehe Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII/Anlage XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch: Ergänzung der Benennung von Kombinationen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V in bereits gefassten Beschlüssen, Seite 5, Abschnitt 2.3 (7). Diese „offenen Kombinationen“ als Kombinationstherapien im Sinne des § 35 Abs. 3 Satz 4 SGB V zu betrachten ist unzulässig.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p> <p><u>Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels</u></p> <p>Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nach § 35 Abs. 3 Satz 4 SGB V benennt der G-BA „alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können“.</p> <p>Hintergrund der Benennung „offener“, also nicht in der Zulassung bzw. der Fachinformation eines Kombinationspartners benannter (bestimmter oder unbestimmter) Arzneimittelkombinationen ist ein Rechtsverständnis des G-BA, nach dem das Wort „können“ in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V jede theoretisch denkbare Kombinationsmöglichkeit beschreibt, sofern sie nur nicht „aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung“ ausgeschlossen ist.</p> <p>Diese Auslegung des Wortes „können“ als „nicht ausdrücklich ausgeschlossen“ ist rechtswidrig. Der G-BA ist bei der Rechtsanwendung an alle anwendbaren gesetzlichen Vorgaben gebunden. Hierzu gehört insbesondere auch die für die Anwendung des gesamten SGB V maßgebliche Vorgabe des Qualitätsgebots in § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V, nach der Qualität und Wirksamkeit der GKV-Leistungen dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen müssen. Für die Nutzenbewertung, in deren Rahmen die Kombinationspartner benannt werden, ist dies zudem explizit in § 7 Abs. 2 AM-NutzenV geregelt.</p> <p>Der G-BA darf keine Regelung erlassen, die diesen gesetzlichen Vorgaben widerspricht. Eine Behandlung, die nicht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, unterfällt nicht dem GKV-Leistungskatalog und „kann“ daher auch im Sinne von § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V nicht zulasten der GKV eingesetzt werden. Der Versorgung im SGB V unterliegen nicht alle zugelassenen</p>	<p>erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.</p> <p>Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.</p> <p>Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Arzneitherapien, sofern sie nicht ausgeschlossen sind, sondern nur solche Arzneitherapien, für die sich positiv feststellen lässt, dass sie dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen, für die insbesondere mit hinreichender Evidenz nachgewiesen ist, dass der Nutzen der Therapie ihre Risiken überwiegt.</p> <p>Mithin erstreckt sich auch der Regelungsauftrag des G-BA in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V nur auf solche Kombinationen, die dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechen. Dies ist auch für Arzneimittelkombinationen nur der Fall, „wenn dies durch wissenschaftlich einwandfrei geführte Studien nachgewiesen ist“ (ständige Rechtsprechung des Bundessozialgerichts seit BSG, Urteil vom 05.07.1995 – 1 RK 6/95 – Remedacen) (8).</p> <p>Hinsichtlich der Feststellung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse gibt § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V konkret vor, dass die Bestimmung der Kombinationstherapien „aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung“ erfolgt. Dies entspricht der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts, die anerkennt, dass mit der Zulassung grundsätzlich die Zweckmäßigkeit einer Arzneimitteltherapie im Rahmen des evidenzbasiert ermittelten allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse einhergeht.</p> <p>Bestätigt wird die Begrenzung der Kombinationsbenennungen auf Kombinationen neuer Arzneimittel, die der Nutzenbewertung des G-BA unterliegen, auch durch die mit dem ALBVVG erfolgte Klarstellung in § 35a Abs. 1d Satz 2 Nr. 2 SGB V, nach dem ein Antrag auf Feststellung eines beträchtlichen Zusatznutzens einer Kombination unzulässig ist, wenn ein Verfahren der Nutzenbewertung anhängig ist, im Zuge dessen der G-BA erstmalig über die Benennung der Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die auf Grund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in</p>	<p>Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.</p> <p>Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p> <p>Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder - keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird. <p><u>Kombinationspartner</u></p> <p>Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können. Die Regelung, die nach dem Willen des Gesetzgebers lediglich klarstellenden Charakter hat (BT-Drucks. 20/6871, S. 35), will parallele Bewertungen von Kombinationen überflüssig machen (BT-Drucks. 20/6871, S. 35). Würde der Kombinationsabschlag auch für Arzneimittelkombinationen gelten, die nicht der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V unterliegen, gäbe es aber keinen Grund für den Ausschluss ihrer Bewertung nach § 35a Abs. 1d SGB V während eines anderen, das Arzneimittel betreffenden Nutzenbewertungsverfahrens. Die Neuregelung ergibt nur Sinn unter der Prämisse, dass im Rahmen eines laufenden Nutzenbewertungsverfahrens auch die dem Kombinationsabschlag unterliegenden Kombinationsbehandlungen bewertet werden. Die Gesetzesbegründung ist insoweit ebenfalls sehr klar:</p> <p><i>„Ebenfalls unzulässig ist der Antrag nach Absatz 1d, wenn ein reguläres Nutzenbewertungsverfahren anhängig ist, im Zuge dessen der G-BA erstmalig über die Benennung der Kombinationsarzneimittel nach Absatz 3 Satz 4 beschließt (Nummer 2). Vor der Benennung durch den G-BA greift der Kombinationsabschlag nach § 130e Absatz 1 Satz 1 nicht. Kombinationen, die der G-BA benennt, bewertet er auch in seinem Beschluss nach Absatz 3 Satz 1. Somit gibt es in diesen Fällen keinen Grund für den pharmazeutischen Unternehmer, eine Feststellung nach Absatz 1d zu beantragen, selbst wenn diese unter Umständen früher vorläge als der reguläre Nutzenbewertungsbeschluss.“</i> (BT-Drucks. 20/6871, S. 36) (9).</p> <p>Ein Verständnis, nach dem auch Kombinationen zu benennen sind, die nicht dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen</p>	<p>Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.</p> <p>Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.</p> <p>Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.</p> <p>Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird,</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erkenntnisse entsprechen, würde zudem zu rechtswidrigen Ergebnissen führen. Bereits die Verordnung der Kombination wäre rechtswidrig, womit in Folge dann auch die Rechtsgrundlage für die Erhebung eines Abschlags nach § 130e Abs. 1 SGB V entfällt.</p> <p>Entgehen könnte der pharmazeutische Unternehmer einer Zahlungspflicht im Fall rechtswidriger ärztlicher Verordnungen nur, indem er im Rahmen eines Antrags nach § 35a Abs. 1d SGB V für die nicht dem medizinischen Standard entsprechende Kombinationsbehandlung darlegt, dass sie einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt, was freilich gerade wegen der Nichterfüllung des medizinischen Standards unmöglich ist. Der G-BA kann jedoch durch eigene Untätigkeit pharmazeutischen Unternehmern nicht Unmögliches auferlegen.</p> <p>Die Benennung nur theoretisch möglicher Kombinationen ohne Berücksichtigung oder Prüfung der medizinischen Standards als Grundlage für eine Abschlagspflicht nach § 130e SGB V führt im Zusammenhang mit der kaum trennscharf möglichen Bestimmung des Kombinationseinsatzes anhand der nach § 130e Abs. 2 SGB V (i.d.F. ALBVVG) zur Verfügung stehenden Abrechnungsdaten praktisch dazu, dass andere Therapiesituationen, wie etwa dem medizinischen Standard entsprechende Therapieumstellungen vom Arzneimittel A auf Arzneimittel B, als Kombinationstherapien von A+B gewertet werden und so Abschlagsverpflichtungen für Therapieumstellungen entstehen, die dem Wortlaut des § 130e SGB V widersprechen. Die Vernachlässigung seiner Sorgfaltspflicht im Rahmen der Umsetzung seines gesetzlichen Auftrages aus § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V durch den G-BA hätte unzählige unnötige Rechtsstreitigkeiten zur Folge, die sich durch ein gesetzeskonformes Handeln des G-BA vermeiden ließen.</p>	<p>welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.</p> <p>Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.</p> <p>Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.</p> <p><u>Benennung</u></p> <p>Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.</p> <p>Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In diesem Zusammenhang möchten wir darauf verweisen, dass der G-BA keine Kompetenz hat, durch sein Unterlassen die gesetzlich stets erforderliche Prüfung des medizinischen Standards und damit die Kompetenz zur Konkretisierung der Abschlagsverpflichtung an die verordnenden Ärzte zu delegieren. Weder § 35a noch § 130e SGB V enthalten eine Rechtsgrundlage für eine Beleihung der Ärzte mit der Entscheidung über eine Abschlagsverpflichtung pharmazeutischer Unternehmer. Im Gegenteil, § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V weist dem G-BA die Aufgabe zu, die Kombinationen zu bestimmen, die im Rahmen des SGB V aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung eingesetzt werden können. Dieser Aufgabe kann sich der G-BA weder dadurch entziehen, dass er die Prüfung unterlässt und an die Verordner und damit mittelbar auch an Krankenkassen, pharmazeutische Unternehmer und nicht zuletzt die Sozialgerichte delegiert.</p> <p>Insgesamt erachten wir den Verstoß gegen die gesetzliche Verpflichtung auf den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse als derart evident, dass wir uns rechtliche Schritte gegen die Benennung sog. „offener Kombinationen“ vorbehalten.</p> <p>Abschließend möchten wir darauf hinweisen, dass AbbVie sich durch die Regelungen des GKV-FinStG in seinen Grundrechten der Berufsfreiheit nach Art. 12 Abs. 1 GG und des Gleichheitssatzes nach Art. 3 Abs. 1 GG verletzt und unmittelbar, selbst und gegenwärtig betroffen sieht – und zwar durch die sog. Leitplanken-Regelungen in § 130b Abs. 3 SGB V, den erhöhten Herstellerabschlag in § 130a Abs. 1b SGB V samt dem bis 2026 verlängerten Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V sowie dem neu eingeführten Kombinationsabschlag in §§ 130e i.V.m. 35a Abs. 3 S. 4 SGB V und beim Bundesverfassungsgericht in Karlsruhe eine entsprechende Verfassungsbeschwerde eingereicht hat.</p>	<p><u>Ausnahme von der Benennung</u></p> <p>Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.</p> <p>Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.</p> <p><u>Rechtswirkungen der Benennung</u></p> <p>Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Entwurf für die Benennung von Arzneimitteln als Kombinationspartner für Bimekizumab in der Indikation der AS ist datiert vom 02. Oktober 2023 (1). Mit dem Beschluss zu Kombinationen vom 05. Oktober 2023 hat der G-BA die Regelung für Kombinationstherapien korrigiert und konkretisiert (2-4). Unter diesen neuen Regelungen ist eine Benennung von Upadacitinib als Kombinationspartner für Bimekizumab in der AS nicht vorgesehen. Konsequenterweise muss daher der G-BA den Entwurf zur Benennung der Kombinationspartner für Bimekizumab vom 02. Oktober 2023, bei dem Upadacitinib als Kombinationspartner aufgeführt wird, mit finalem Beschluss anpassen (Streichung Upadacitinib als Kombinationspartner). Andernfalls gelten die in diesem Kapitel dargestellten Punkte zum rechtlichen Hintergrund weiterhin. Eine Benennung von Upadacitinib als Kombinationspartner für Bimekizumab in der AS ist rechtlich nicht zulässig.</p>	<p>Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.</p> <p>Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.</p>
<p>3. Stellungnahme zu den benannten Kombinationstherapien</p> <p>Einsatz von Upadacitinib in Kombination mit Bimekizumab im Anwendungsgebiet Ankylosierende Spondylitis</p> <p>Zulassung und Evidenz</p> <p><u>Zulassungsstatus und Warnhinweise von Upadacitinib</u></p> <p>Gemäß Abschnitt 4.1. „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation von Upadacitinib kann Upadacitinib zur Behandlung der aktiven</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, angewendet werden. Hieraus ist nicht abzuleiten, dass Upadacitinib in Kombination mit anderen Immunsuppressiva zugelassen ist und eingesetzt werden darf. In Abschnitt 4.4. der Fachinformation wird explizit davor gewarnt, Upadacitinib in Kombination mit anderen potenten Immunsuppressiva wie biologischen DMARDs, zu denen ebenfalls gehört, anzuwenden, da diese Kombination nicht in klinischen Studien untersucht wurde und das Risiko einer zusätzlichen immunsuppressiven Wirkung nicht ausgeschlossen werden kann. Upadacitinib darf somit nicht mit Bimekizumab kombiniert angewendet werden. Zudem finden sich in Abschnitt 5.1. der Fachinformation keine Daten zu klinischen Zulassungsstudien von Upadacitinib in Kombination mit anderen biologischen DMARDs oder potenten Immunsuppressiva. Hieraus ist ebenfalls zu schließen, dass Upadacitinib nicht in Kombination mit Bimekizumab zugelassen ist (5).</p> <p><u>Zulassungsstatus und Warnhinweise von Bimekizumab</u></p> <p>Bimekizumab ist gemäß Fachinformation Abschnitt 4.1. „Anwendungsgebiete“ angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Hieraus lässt sich nicht ableiten, dass Bimekizumab in Kombination mit anderen Immunsuppressiva wie Upadacitinib zugelassen ist. Zudem finden sich im Abschnitt 5.1. der Fachinformation keine Daten zu klinischen Zulassungsstudien von Bimekizumab in Kombination mit Upadacitinib. Hieraus ist zu schließen, dass Bimekizumab nicht in Kombination Upadacitinib zugelassen ist (6).</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Leitlinien und Versorgung</p> <p>Sowohl die deutschen Leitlinien der DGRh als auch die europäischen ASAS/EULAR Leitlinien empfehlen bei unzureichendem Ansprechen auf die Therapie mit Nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR), die Therapie auf ein Biologikum oder (im Falle der neueren EULAR/ASAS Leitlinie) alternativ auf einen JAK-Inhibitor umzustellen. Bei erneutem unzureichendem Ansprechen soll das Biologikum oder der JAK-Inhibitor gewechselt werden. Die Kombination eines Biologikums mit einem JAK-Inhibitor wird an keiner Stelle der Leitlinie empfohlen (10, 11).</p> <p>Fazit</p> <p>Bei der Kombination von Bimekizumab mit Upadacitinib handelt es sich nicht um eine arzneimittelrechtlich zugelassene Kombination. Eine Benennung als Kombinationstherapie nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V wäre damit gesetzeswidrig – s. hierzu auch Abschnitt 2, Allgemeiner Teil. Darüber hinaus geht weder aus den Zulassungsstudien noch den Zulassungsdokumenten eine Zweckmäßigkeit dieser Therapie hervor. Auch medizinische Leitlinien liefern dafür keine Hinweise. Durch den G-BA Beschluss vom 05. Oktober 2023, zu Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, stellt der G-BA selbst klar, dass nur explizit zugelassene Kombinationen oder Arzneimittel, bei denen die Fachinformationen einen Kombinationseinsatz ermöglichen, als Kombinationen benannt werden sollen (2-4).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p>	<p>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben</u></p> <p>Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.</p> <p>Referenzen:</p> <p>Fachinformation zu Bimekizumab (Bimzelx); Bimzelx 160 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigen; Stand: Juni 2023</p> <p>b) <u>Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen Antirheumatika (bDMARD) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben</u></p> <p>Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
AbbVie fordert deshalb den G-BA auf, die Kombination von Bimekizumab mit Upadacitinib im Anwendungsgebiet Ankylosierende Spondylitis nicht als Kombination im Sinne des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V zu benennen und nicht in die Anlage XIIa der Arzneimittel-Richtlinie einzufügen.	Referenzen: Fachinformation zu Bimekizumab (Bimzelx); Bimzelx 160 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen; Stand: Juni 2023

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6756/2023-07-01_Benennung-Kombinationen-Entwurf-SNV_Bimekizumab_D-949.pdf. [Zugriffsdatum: 09.10.2023]
2. Gemeinsamer Bundesausschuss G-BA regelt Benennung von Arzneimittel-Kombinationen. 2023. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen-meldungen/1134/>. [Zugriffsdatum: 09.10.2023]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII und XIIIa: Ergänzung der Benennung von Kombinationen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V in bereits gefassten Beschlüssen. 2023. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/beschluesse/6210/>. [Zugriffsdatum: 09.10.2023]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XIIIa: Ergänzung zur Benennung von Kombinationen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. 2023. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/beschluesse/6211/>. [Zugriffsdatum: 09.10.2023]
5. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation für RINVOQ® 15 mg / 30 mg / 45 mg Retardtabletten, Stand: Juli 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriffsdatum: 09.10.2023]
6. UCB Pharma GmbH. Fachinformation für Bimzelx® 160 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen, Stand: Juni 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriffsdatum: 09.10.2023]
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe. Ergaenzung-Benennung-Kombinationen-gefasste-Beschluesse. 2023.
8. Bundessozialgericht. BSG Urteil vom 05-7-1995 - 1 RK 6/95 (Hessen). Kostenerstattungsanspruch Heroinabhängiger nach Behandlung mit Remedacen ±. 1996. Verfügbar unter: <https://dejure.org/dienste/vernetzung/rechtsprechung?Gericht=BSG&Datum=05.07.1995&Aktenzeichen=1%20RK%206/95>. [Zugriffsdatum: 09.10.2023]
9. Deutscher Bundestag. Entwurf eines Gesetzes zur Bekämpfung von Lieferengpässen bei patentfreien Arzneimitteln und zur Verbesserung der Versorgung mit Kinderarzneimitteln (Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfung- und Versorgungsverbesserungsgesetz – ALBVVG). 2023. Verfügbar unter: <https://dserver.bundestag.de/btd/20/068/2006871.pdf>. [Zugriffsdatum: 09.10.2023]
10. Kiltz U., Braun J., Dgrh, Becker A., Degam, Chenot J. F., et al. Langfassung zur S3-Leitlinie - Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen. Z Rheumatol. 2019;78(Suppl 1):3-64.
11. 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. Ann Rheum Dis. 2023;82(1):19-34.

5.3 Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Oktober 2023 eine Nutzenbewertung zu Bimekizumab (Bimzelx) von UCB Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Bimekizumab im weiteren neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS, röntgenologische axiale Spondyloarthritis), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA in zwei Patient:innengruppen: (A) Patient:innen, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben und (B) Patient:innen, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Für beide Teilfragestellungen sieht das IQWiG einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Ein Zusatznutzen wurde vom Hersteller nicht beansprucht.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere</p>	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. <p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht, 2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder 3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. <p>Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.</p> <p>Die Herleitung der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist mit Bekanntmachung des Beschlusses den Tragenden Gründen zu entnehmen.</p>
<p>Benennung der Arzneimittelkombinationen weiterhin fehleranfällig und medizinisch nicht sachgerecht</p> <p>Seit dem Inkrafttreten des GKV-FinStG enthielten die G-BA-Beschlüsse nach Vorgabe des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V Aussagen zu Kombinationstherapien. Dieses Vorgehen hat der G-BA inzwischen</p>	<p>Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p> <p><u>Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels</u></p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mehrfach innerhalb eines Jahres angepasst. Zuletzt wieder im Herbst 2023, nachdem sich zuvor in der Praxis eklatante Mängel aufgezeigt haben. Doch auch nach dieser Anpassung bleibt die Benennung von Kombinationsarzneimittel fehleranfällig und in Teilen medizinisch abwegig. Auch weiterhin wird der Stand der medizinischen Erkenntnisse nicht überprüft. Dies führt zu fiktiven Kombinationen, die als medizinisch abwegig zu bezeichnen sind und teils der Zulassung widersprechen. Als Beispiel seien hier angebliche Kombination von zwei Wirkstoffen gleicher Klasse bei Diabetes Mellitus Typ 2 aufzuführen. Auch die gesetzliche Möglichkeit einer Befreiung (für Kombinationen mit einem mindestens beträchtlichen Zusatznutzen) wird inkonsistent umgesetzt und damit in Teilen ausgehebelt. So werden manche Kombinationen trotz des beträchtlichen Zusatznutzens weiterhin vom G-BA benannt. Andere Kombinationen werden benannt, obwohl die Arzneimittel in Deutschland (noch) gar nicht verfügbar sind. Zudem werden bei der Benennung immer noch explizite Warnhinweise für Kombinationen übersehen (wie z.B. im Bereich der HIV-Therapien).</p>	<p>Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.</p> <p>Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.</p> <p>Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.</p> <p>Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.</p> <p>Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.</p> <p>Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder - keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird. <p><u>Kombinationspartner</u></p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.</p> <p>Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.</p> <p>Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.</p> <p>Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.</p> <p>Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.</p> <p>Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.</p> <p>Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.</p> <p><u>Benennung</u></p> <p>Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.</p> <p>Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält,</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

5.4 Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zu Bimekizumab in der Indikation Ankylosierende Spondylitis</p> <p>Die axiale Spondyloarthritis (axSpA) ist eine entzündliche rheumatische Erkrankung der Wirbelsäule. Wesentliches pathophysiologisches Merkmal der axSpA ist die chronische Entzündung des Achsenskeletts (Sacroiliakalgenke und Wirbelsäule), welche mit Rücken- und/oder Gesäßschmerzen sowie morgendlicher Steifigkeit einhergeht. Zusätzlich zur axialen Manifestation kann sich die Erkrankung individuell auch peripher manifestieren, durch einen Befall der Gelenke (artikulär) wie auch durch einen Befall außerhalb der Gelenke (extraartikulär).</p> <p>Die axSpA lässt sich in eine nicht-röntgenologische Form (nr-axSpA) und eine röntgenologische Form (r-axSpA) einteilen. Letztere wird als ankylosierende Spondylitis (AS) oder auch Morbus Bechterew bezeichnet. Bei der nr-axSpA sind entzündliche und erste strukturelle Veränderungen der Sacroiliakalgenke (akute Sakroiliitis) mittels MRT, nicht aber im Röntgenbild, nachweisbar. Die nr-axSpA stellt ein früheres Krankheitsstadium dar als das der AS, wobei nicht jede nr-axSpA in eine AS übergeht.</p> <p>Die axSpA ist mit einer hohen Krankheitslast, einschließlich einem signifikanten Grad an körperlicher Behinderung und einer deutlich beeinträchtigten Lebensqualität, sowie mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert (1). Im Vergleich zur Normalbevölkerung sind Patienten mit axSpA auch vermehrt von Arbeitsunfähigkeit und Arbeitslosigkeit betroffen. Eine frühzeitige Diagnose der Erkrankung und Einleitung sowie Erhalt einer wirksamen Therapie sind essentiell für eine günstige Prognose.</p> <p>Bimekizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen Interleukin-17 (IL-17) und wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Bimekizumab wird auch angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (nr-axSpA) mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, nachgewiesen durch erhöhtes CRP</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und/oder in der Magnetresonanztomographie (MRT), die auf nicht-steroidale Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapien (ZVT) wurden vom IQWiG entsprechend bestehender Zulassungen die TNF-Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab, Golimumab, Infliximab, Etanercept) sowie die IL-17-Inhibitoren Secukinumab und Ixekizumab eingestuft. In seiner Nutzenbewertung zum Einsatz von Bimekizumab bei der AS kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass dieses gegenüber einer zweckmäßigen ZVT keinen Zusatznutzen birgt. Dies deckt sich mit der Einschätzung des Pharmaunternehmens (PU) in dessen Dossier und beruht darauf, dass es keine vergleichende (Head to Head) Studien zum Einsatz von Bimekizumab mit Substanzen der ZVT gibt.</p> <p>Dieser Sichtweise schließt sich auch die DGRh an, wobei betont werden muss, dass die Substanz aufgrund eines etwas anderen Wirkmechanismus (gegenüber den bisherigen IL-17 Inhibitoren blockiert dieses auch den IL-17-F und nicht nur IL-17-A) das Potential birgt, bei Patienten besser zu wirken, die auf die bisher verfügbaren IL-17-Inhibitoren nicht ausreichend angesprochen oder einen sekundären Wirkverlust entwickelt haben.</p> <p>Im Versorgungsalltag besteht ein erheblicher Bedarf für die Verfügbarkeit verschiedener Substanzen für die Therapie der axSpA. Eine Alternative zu den bislang zugelassenen Therapien wie TNF-Inhibitoren und IL-17-A-Inhibitoren ist notwendig, da Daten aus Registern zeigen, dass innerhalb von 2 Jahren 50% der Patienten den zuerst verschriebenen TNF-Hemmer absetzen – am häufigsten aufgrund eines Wirkverlustes, wie auch von Unverträglichkeiten (2,3)</p> <p>Somit stellt Bimekizumab im Versorgungsalltag eine wichtige Bereicherung dar, da sie eine weitere Alternative für axSpA-Patienten darstellt.</p> <p>Zusammengefasst ist aus Sicht der DGRh zwar formell zu bestätigen, dass sich anhand der Studienlage und der angewendeten Methodik keine Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben. Faktisch stellt die Substanz jedoch bezüglich der Behandlungssituation für axSpA Patienten insofern einen Gewinn dar, als sie für diese eine neue</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für beide Patientenpopulationen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Bimekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Bei der im Dossier vorgelegten Studie BE MOBILE 2 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, welche Bimekizumab gegenüber Placebo bei der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis vergleicht. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier wird diese Studie aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.</p> <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Behandlungsalternative bietet, was in Anbetracht des schmalen Therapie-Repertoires immer noch dringend benötigt wird.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Kiltz U, Braun J, Dgrh, et al. Langfassung zur S3-Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen. *Z Rheumatol.* 2019;78(Suppl 1):3-64.
2. Lindstrom U, Glintborg B, Di Giuseppe D, et al. Treatment retention of infliximab and etanercept originators versus their corresponding biosimilars: Nordic collaborative observational study of 2334 biologics naive patients with spondyloarthritis. *RMD Open.* 2019;5(2):e001079.
3. Glintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, et al. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor alpha inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(7):1149-1155.

5.5 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer

Datum	23. Oktober 2023
Stellungnahme zu	Bimekizumab (ankylosierende Spondylitis), Nr. 1642, A23-61, Version 1.0, Stand: 27.09.2023
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Arzneimittel</u></p> <p>Bimekizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1/κ-Antikörper, der selektiv mit hoher Affinität an Interleukin(IL)-17A-, IL-17F- und IL-17AF-Zytokine bindet und deren Wechselwirkung mit dem IL-17RA/IL-17RC-Rezeptorkomplex blockiert. Es wurde gezeigt, dass hohe Konzentrationen dieser IL die Entwicklung immunvermittelter entzündlicher Erkrankungen, wie z. B. Plaque-Psoriasis, Psoriasis-Arthritis und axiale Spondyloarthritis (axSpA), auslösen. Durch die Bindung an diese IL verhindert Bimekizumab, dass sie mit ihren Rezeptoren interagieren. So wird die Entzündung verringert und damit die mit diesen Krankheiten verbundenen Symptome verbessert (1).</p> <p>Bimekizumab ist u. a. zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axSpA (nr-axSpA) mit objektiven Anzeichen einer Entzündung oder mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS) (auch bezeichnet als röntgenologische axiale SpA (r-axSpA)), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, zugelassen (1). In dem aktuellen Verfahren wird Bimekizumab in der Indikation aktive AS bewertet.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
IQWiG Dossier- bewertung S. I.7	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Bimekizumab</p> <table border="1" data-bbox="331 676 1200 1270"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 676 450 740">Fragestellung</th> <th data-bbox="450 676 775 740">Indikation</th> <th data-bbox="775 676 1200 740">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="331 740 1200 780">Erwachsene mit aktiver ankyloisierender Spondylitis^b</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 780 450 924">1</td> <td data-bbox="450 780 775 924">Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben</td> <td data-bbox="775 780 1200 924">ein TNF-α-Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL-17-Inhibitor (Secukinumab oder Ixekizumab)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 924 450 1150">2</td> <td data-bbox="450 924 775 1150">Patientinnen und Patienten, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben</td> <td data-bbox="775 924 1200 1150">der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF-α-Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL-17-Inhibitor (Secukinumab oder Ixekizumab)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="331 1150 1200 1270">a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. auch bezeichnet als aktive röntgenologische axiale Spondyloarthritis bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; IL: Interleukin; TNF: Tumornekrosefaktor</p>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Erwachsene mit aktiver ankyloisierender Spondylitis^b			1	Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	ein TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL-17-Inhibitor (Secukinumab oder Ixekizumab)	2	Patientinnen und Patienten, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL-17-Inhibitor (Secukinumab oder Ixekizumab)	
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a												
Erwachsene mit aktiver ankyloisierender Spondylitis^b														
1	Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	ein TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL-17-Inhibitor (Secukinumab oder Ixekizumab)												
2	Patientinnen und Patienten, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL-17-Inhibitor (Secukinumab oder Ixekizumab)												

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Zur Therapie der AS sind diverse Biologika zugelassen, wenn die konventionelle Therapie oder eine vorhergehende Therapie mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (Disease Modifying Antirheumatic Drug, bDMARD) unzureichend angesprochen hat oder diese nicht vertragen wird. Derzeit sind in der Indikation fünf TNF-α-Blocker (Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab) zugelassen, deren Wirksamkeit in kontrollierten randomisierten Studien nachgewiesen wurden. Für die IL-17-Inhibitoren Secukinumab und Ixekizumab, aber auch die JAK-Kinase-Inhibitoren Tofacitinib und Upadacitinib konnte der G-BA in diesem Anwendungsgebiet keinen Zusatznutzen bescheinigen.</p> <p>Alle vom G-BA benannten Wirkstoffe werden in der Indikation AS eingesetzt und sind damit für die ZVT geeignet. Es liegen keine Vergleichsstudien (Head-to-head-Studien) zwischen TNF-α-Inhibitoren und IL-17-Inhibitoren vor, sodass fehlende Studiendaten zur Wirksamkeit in dieser Indikation und zur Sicherheit dieser unterschiedlichen Wirkstoffklassen keine Empfehlung zulassen, ob die Therapie mit einem TNF-α-Inhibitor oder mit einem IL-17-Inhibitor begonnen werden soll.</p> <p>Der Festlegung des G-BA zur ZVT stimmt die AkdÄ zu. Der G-BA unterscheidet zwischen Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben und Patientinnen und Patienten, die auf</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Bimekizumab im Vergleich zur ZVT bei Erwachsenen mit aktiver AS legt der pharmazeutische Unternehmer (pU) keine verwertbaren Daten vor. Weder der pU noch das IQWiG identifizieren randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit Bimekizumab vs. einer der für die Fragestellung 1 sowie Fragestellung 2 vom G-BA vorgegebenen Therapieoptionen.</p> <p>Der pU legt ergänzend Ergebnisse der placebokontrollierten Studien BE MOBILE 1 + 2 (2) und der RCT BE AGILE (3) zur Bewertung der Langzeitwirksamkeit von Bimekizumab vs. Placebo vor (s. auch Kapitel Studie).</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für beide Patientenpopulationen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Bimekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Bei der im Dossier vorgelegten Studie BE MOBILE 2 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, welche Bimekizumab gegenüber Placebo bei der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis vergleicht. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier wird diese Studie aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.8</p>	<p><u>Studie</u></p> <p>Studiendauer und Einschluss-/Ausschlusskriterien</p> <p>In den gemeinsam publizierten RCT BE MOBILE 1 + 2 (2) wird Bimekizumab (selektiver monoklonaler Antikörper gegen IL-17F und IL-17FA) bei Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA (BE MOBILE 1) und mit AS (= r-axSpA) (BE MOBILE 2) untersucht.</p> <p>Die Einschlusskriterien für BE MOBILE 1 entsprachen weitgehend denen von BE MOBILE 2, statt des röntgenologischen Nachweises waren nur objektive Entzündungszeichen beim Screening gefordert (MRT und/oder CRP \geq 6,0 mg/l). 254 Patientinnen und Patienten wurden doppelblind im Verhältnis 1:1 zu 160 mg Bimekizumab alle</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vier Wochen oder Placebo randomisiert und über 16 Wochen verfolgt.</p> <p>In der Studie BE MOBILE 2 konnten die Patientinnen und Patienten zudem eine vorherige Therapie mit einem TNF-α-Inhibitor oder bis zu zwei andere bDMARD erhalten haben. 332 Patientinnen und Patienten wurden doppelblind ebenfalls im Verhältnis 2:1 zu 160 mg Bimekizumab alle vier Wochen oder Placebo randomisiert und über 16 Wochen verfolgt.</p> <p>In beiden Studien folgte der 16-wöchigen placebokontrollierten doppelblinden Behandlungsphase eine 36-wöchige Erhaltungsphase mit aktiver Behandlung (alle vier Wochen 160 mg Bimekizumab).</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Die Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da der Vergleich jeweils nicht vs. einer der ZVT-Vorgaben des G-BA erfolgte und mit einer randomisierten Beobachtung über 16 Wochen zu kurz war – eine Beobachtungsdauer von mindestens 24 Wochen wäre notwendig gewesen.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für beide Patientenpopulationen keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Bimekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Bei der im Dossier vorgelegten Studie BE MOBILE 2 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, welche Bimekizumab gegenüber Placebo bei der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis vergleicht. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier wird diese Studie aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>
	<p><u>Subgruppenanalyse</u></p> <p>Fallzahl bedingt wurde auf statistische Subgruppen-Analysen (Inflammatory bowel disease (IBD) 1–3 %, Uveitis 16–20 %, Psoriasis 5–9 %) verzichtet. Die Uveitis-Fälle lagen bei r-axSpA bei 21,6 % und der nr-axSpA bei 16,7 %. Unter Bimekizumab-Therapie</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers bezüglich Subgruppenanalysen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nahm die Uveitis in beiden Kohorten tendenziell ab auf 14,9 % bzw. 14,8 %.	
	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Bimekizumab im Vergleich zur ZVT bei Erwachsenen mit aktiver AS keine Daten vor, die eine sachgerechte Bewertung im Vergleich zur vom G-BA festgelegten ZVT zulassen. Dies betrifft die Fragestellung 1 (auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder nicht vertragen) und auch die Fragestellung 2 (auf vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen).</p> <p>Wirksamkeit</p> <p>Nach 16 Wochen war der primäre Endpunkt (ASAS40, Assessment of Spondyloarthritis international Society 40 % response) bei Verum besser als bei Placebo (nr-axSpA: 47,7 % Bimekizumab vs. 21,4 % Placebo; AS: 44,8 % vs 22,5 %; $p < 0.001$) und auch die sekundären Endpunkte waren unter Verum im Vergleich zu Placebo besser: Verbesserungen wurden beim Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) und bei objektiven Entzündungsparametern beobachtet, v. a. beim C-reaktiven Protein und beim MRT der Iliosakralgelenke und der Wirbelsäule beobachtet (2).</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers zu Wirksamkeit und Schaden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Schaden</p> <p>Es traten bei mit Bimekizumab behandelten Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA keine schweren Infektionen auf und nur bei vier von 330 (1,2 %) bei Patientinnen und Patienten mit AS in den Studienwochen 0–24. Keine Infektion führte zu einem Studienabbruch.</p> <p>Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen unter Bimekizumab (> 3 %) gehörten Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, Pharyngitis, Durchfall, Kopfschmerzen und orale Candidiasis.</p> <p>Pilzinfektionen fanden sich bei 18 von 244 (7,4 %) und 21 von 330 (6,4 %) mit Bimekizumab behandelten Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA bzw. mit AS. Alle Pilzinfektionen waren mukokutan und nicht systemisch (Schweregrad mild bis moderat).</p> <p>Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignisse oder aktive Tuberkulose beobachtet. Die Inzidenz einer Uveitis und diagnostizierter entzündlicher Darmerkrankung war gering.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.9 – I.10</p>	<p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Bewertung des IQWiG</p> <p>Der Zusatznutzen ist für das IQWiG nicht belegt, da keine geeigneten Studien vorlagen, um einen Zusatznutzen für Bimekizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT abzuleiten.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt für beide Patientenpopulationen keine Daten zur Bewertung des</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU Modul 4D S. 187, S. 204	<p>Bewertung des pU</p> <p>Der pU beansprucht für Bimekizumab in der Indikation AS keinen Zusatznutzen („Die Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 werden nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen“).</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Die AkdÄ sieht zwar eine klinische Wirksamkeit von Bimekizumab bei aktiver AS, eine Einordnung gegenüber anderen derzeit verfügbaren Therapieoptionen ist aber anhand der vorhandenen Daten nicht möglich ist.</p>	<p>Zusatznutzens von Bimekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Bei der im Dossier vorgelegten Studie BE MOBILE 2 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, welche Bimekizumab gegenüber Placebo bei der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis vergleicht. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier wird diese Studie aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Die AkdÄ sieht für Bimekizumab in der Indikation „Behandlung von Erwachsenen mit aktiver AS“ für beide Fragestellungen keinen Zusatznutzen gegenüber der ZVT.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Literatur

1. UCB Pharma GmbH. Fachinformation "Bimzelx® 160 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigen"; Juni 2023.
2. 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. Ann Rheum Dis 2023; 82(4):515–26. doi: 10.1136/ard-2022-223595.

3. 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: three-year results from a phase IIb randomized controlled trial and its open-label extension study. *Arthritis Rheumatol* 2022; 74(12):1943–58. doi: 10.1002/art.42282.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Bimekizumab (D-949)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 6. November 2023

von 14:30 Uhr bis 14:45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Dehmlow

Frau Marchowez

Herr Dr. Dombrowsky

Herr Bunsen

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

Frau Dr. Köhm

Herr Prof. Dr. Fiehn

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG**:

Frau Dening

Frau Sander

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben wieder Anhörmontag, jetzt zu Bimekizumab mit zwei Dossiers, D-958 und D-949, Anwendungsgebiet axiale Spondyloarthritis. Basis der heutigen Anhörung sind die Dossierbewertungen des IQWiG, beide vom 27. September 2023. Wir haben Stellungnahmen vom pharmazeutischen Unternehmer UCB Pharma, AbbVie als weiteren pharmazeutischen Unternehmer, von Fachgesellschaften, namentlich von der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer UCB Pharma müssten anwesend sein Frau Dr. Dehmlow, Frau Marchowez, Herr Dr. Dombrowsky und Herr Bunsen, für die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie Frau Dr. Köhm und Herr Professor Dr. Fiehn, für AbbVie Frau Dening – sie ist nicht anwesend – und Frau Sander und für den vfa Herr Dr. Rasch. Die AkdÄ hat ihre Teilnahme abgesagt. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen, danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU? – Bitte, Frau Dr. Dehmlow.

Frau Dr. Dehmlow (UCB Pharma): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns über die Möglichkeit, mit Ihnen über die Erweiterung des Anwendungsgebietes von Bimekizumab zu sprechen, jetzt in der Indikation aktive axiale Spondyloarthritis, kurz axSpA, direkt im Anschluss heute Nachmittag in der Indikation Psoriasis-Arthritis. Zunächst möchte ich Ihnen kurz das Team von UCB vorstellen: Herr Bunsen ist verantwortlich für das Nutzendossier zu Bimekizumab. Frau Marchowez ist heute Ansprechpartnerin für Fragen zur Statistik. Herr Dr. Dombrowsky ist für Fragen zur Medizin zuständig. Ich bin Dr. Carola Dehmlow und leite bei UCB die Nutzenbewertung.

Wir sprechen heute über Bimekizumab. Es ist in der EU seit 2021 für die Plaque-Psoriasis zugelassen, und im Rahmen des AMNOG-Verfahrens wurde bereits ein Zusatznutzen ausgesprochen. Bimekizumab wurde nun auch zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver axSpA zugelassen. Diese unterteilt sich in die nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis, nr-axSpA, und die ankylosierende Spondylitis, AS. Bimekizumab kann jeweils bei Patientinnen und Patienten eingesetzt werden, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Die axSpA ist eine unheilbare, entzündliche rheumatische Erkrankung, die zur Gruppe der Spondyloarthritiden zählt. Als sogenannte Umbrella-Indikation bildet die axSpA den Schirm über die AS und die nr-axSpA. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie handelt es sich um ein einziges Krankheitsbild. Die axSpA ist eine rheumatische Autoimmunerkrankung, bei der der entzündliche Rückenschmerz in Verbindung mit einer morgendlichen Gelenkssteifigkeit als Leitsymptom gilt. Der Rückenschmerz tritt oft in der Nacht auf und bessert sich durch Bewegung, nicht aber in Ruhe. Viele Patientinnen und Patienten sind von schwerer Fatigue betroffen. Eine reduzierte Lebensqualität wird durch die verminderte Schlafqualität verursacht, die eine Folge der Schmerzen und Gelenkssteifigkeit ist.

Die axSpA verläuft in Schüben, bei denen die Erkrankung von nr-axSpA zur AS fortschreiten kann. Zunächst sind also röntgenologisch keine Schäden nachweisbar, später kann es zu irreversiblen strukturellen Veränderungen der Wirbelsäule kommen, die zur Versteifung und

dadurch erheblichen Veränderung der Körperhaltung führen kann. Diese schränken die Lebensqualität weiter ein. Daher ist eine frühzeitige und langfristig wirksame Behandlung so wichtig.

Bei der Pathogenese der axSpA spielt der IL-17-Signalweg eine wichtige Rolle. Bimekizumab ist ein monoklonaler Antikörper, der hier spezifisch und mit hoher Potenz eingreift, indem er die Zytokine IL-17A und IL-17F bindet und neutralisiert. Hierbei handelt es sich um einen neuen, innovativen Behandlungsansatz. UCB hat ein breites Studienprogramm in der axSpA durchgeführt. Mit den beiden parallel durchgeführten Studien BE MOBILE 1 in der nr-axSpA und BE MOBILE 2 in der AS wurde der medizinische Nutzen von Bimekizumab im Vergleich zu Placebo nachgewiesen. Ferner liegen aus weiteren Studien Dreijahresdaten zur Langzeitverträglichkeit und Langzeitwirksamkeit von Bimekizumab vor. Diese Studien erfüllen nicht die methodischen Anforderungen des G-BA, sodass die Ableitung eines Zusatznutzens aus formalen Gründen nicht erfolgen kann.

Dennoch hat UCB mit Bimekizumab die Therapielandschaft zur Behandlung der axSpA entscheidend erweitern können. Für Bimekizumab zeigte sich eine gute Wirksamkeit bei einem breiten Spektrum klinischer Manifestationen, sowohl bei Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA als auch mit AS. Die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten erreichte schnell eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Krankheitsaktivität, die über ein Jahr kontinuierlich anhielt. Mit der effektiven Linderung der Leitsymptome der axSpA wie nächtlicher Rückenschmerz, Morgensteifigkeit und Fatigue durch die Behandlung mit Bimekizumab ging auch eine deutlich gesteigerte Lebensqualität einher. All dies galt sowohl für Biologika-naive als auch Biologika-erfahrene Patientinnen und Patienten.

Wie bereits erwähnt, ist die axSpA 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. Es besteht also ein hoher Bedarf an verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten. Im Vergleich zu anderen rheumatischen Erkrankungen steht eine deutlich geringere Anzahl an Therapieoptionen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Behandlung zur Verfügung. Dies gilt insbesondere für nr-axSpA. Bimekizumab ist hier eine neue und wirksame Behandlungsoption für axSpA-Patientinnen und Patienten mit schneller, effektiver und lang anhaltender Wirksamkeit und guter Langzeitverträglichkeit. Die Wirksamkeit ist bei Biologika-naiven und Biologika-erfahrenen Patientinnen und Patienten vergleichbar gut. Diese Option möchten wir betroffenen Patientinnen und Patienten gerne zur Verfügung stellen. Damit möchte ich schließen, und wir freuen uns auf Ihre Fragen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Einführung. Meine erste Frage geht an die Kliniker, also an Frau Dr. Köhm und Herrn Professor Fiehn. Wir haben gehört, wir haben keine direkt vergleichenden Studien gegen aktive Komparatoren, sondern nur Daten gegenüber Placebo. Deshalb die Frage: Wie schätzen Sie die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil von Bimekizumab im Vergleich zu anderen IL-17-Antikörpern ein? Wir haben es mit einem neuen Wirkprinzip zu tun. Gibt es aus Ihrer Sicht Einschätzungen, an denen Sie uns teilhaben lassen können? Wer kann dazu etwas sagen? –Frau Köhm, bitte.

Frau Dr. Köhm (DGRh): Zum Sicherheitsprofil und zu den vergleichbaren Daten zu anderen Interleukin-17-Inhibitoren liegen uns keine anderen Sicherheitsaspekte vor. Es ist vergleichbar, was hauptsächlich die Rate an Candidosen betrifft, die unter Interleukin-17-Blockade das sind, was am sicherheitsrelevantesten ist. Es ist aber nicht so, dass Therapien darunter abgebrochen wurden, sodass das gut behandelbar und vergleichbar zu anderen Interleukin-17-Inhibitoren ist. Dabei sehen wir keine anderen Sicherheitsaspekte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ist die Wirksamkeit mehr, weniger, gleich?

Frau Dr. Köhm (DGRh): Gleich. Das ist vergleichbar gut, wenn wir den Placebo-Vergleich haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Fiehn, bitte.

Herr Prof. Dr. Fiehn (DGRh): Es gibt eine gewisse Tendenz zur besseren Wirksamkeit im Vergleich zu den anderen IL-17-Hemmern, aber keine signifikanten Unterschiede. Wir glauben, dass dieses Medikament trotzdem eine wertvolle Bereicherung ist, weil wir auch Präparate zum Wechseln bei Patienten brauchen, die nicht mehr ansprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Fiehn. – Fragen, bitte. – Frau Reuter, KBV.

Frau Reuter: Vielen Dank. Meine Frage richtet sich an die Kliniker: Die EULAR-Leitlinie von 2022 empfiehlt neben den TNF-Alpha-Inhibitoren und den Interleukin-17-Inhibitoren auch JAK-Inhibitoren. Insbesondere für die Patientengruppe B wird jeglicher Switch empfohlen, auch unter Einbeziehung der JAK-Inhibitoren. Mich interessiert der Stellenwert der JAK-Inhibitoren in der klinischen Versorgungspraxis, auch vor dem Hintergrund der Ergebnisse aus dem Risikobewertungsverfahren des PRAC.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Fiehn, bitte.

Herr Prof. Dr. Fiehn (DGRh): Die JAK-Inhibitoren haben durch die Sicherheitswarnungen einen anderen Stellenwert bekommen, sodass man die erst als zweite Wahl einsetzen würde, bis geklärt ist, inwiefern diese Risikobewertung auch für diese Patienten eine Rolle spielt. Die Daten zu einem erhöhten thromboembolischen oder kardiovaskulären Risiko stammen überwiegend von der rheumatoiden Arthritis. Im Moment ist nicht klar, wie das auf die Spondyloarthritis übertragbar ist. Mit anderen Worten: Im Moment kommen die in der zweiten Reihe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Fiehn. Frau Köhm, sehen Sie das genauso? Oder haben Sie Anmerkungen?

Frau Dr. Köhm (DGRh): Das sehe ich genauso. Das ist im Prinzip das, was sich abbildet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Reuter, ist Ihre Frage beantwortet oder Nachfrage, weitere Frage?

Frau Reuter: Die Frage ist beantwortet. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Weitere Fragen, bitte. – Frau Witt, GKV-SV.

Frau Dr. Witt: Vielen Dank. Ich habe eine Frage an den pU: Sind noch vergleichende Studien geplant? Wie Sie ausgeführt und im Dossier beschrieben haben, ist das ein einzigartiger Wirkungsmechanismus, dass auch die 17F-Dimere gehemmt werden. Hier wäre gerade interessant gewesen, ob sich das auch klinisch zeigt sich; aus diesem pharmakologischen Vorteil ergibt sich ein klinischer. Sind vergleichende Studien geplant?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Witt. Wer kann dazu vom pU etwas sagen? – Herr Bunsen, bitte.

Herr Bunsen (UCB Pharma): Um Ihre Frage direkt zu beantworten: Aktuell sind keine weiteren aktiven, kontrollierten Studien geplant. Weitere Daten sollen durch die Verlängerungsstudien aus den Phase-III-Studien erhoben und im Real-World-Kontext gesammelt werden. Es gibt aktuell zwei laufende Untersuchungen, die Verlängerungsstudien der durchgeführten Phase-III-Studien.

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

Frau Dr. Witt: Nein, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Gibt es weitere Fragen? – Keine mehr. Dann sind wir mit dem Bereich der nr-axSpA und der AS durch. Wer fasst zusammen? – Frau Dehmlow, bitte.

Frau Dr. Dehmlow (UCB Pharma): Vielen Dank. Lassen Sie mich kurz zusammenfassen: Mit den Zulassungsstudien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 konnten wir für die nr-axSpA und die axSpA eine effektive Linderung der Leitsymptome der axSpA durch die Behandlung mit Bimekizumab zeigen, die mit einer deutlich gesteigerten Lebensqualität einhergeht. Diese Effekte zeigten sich schnell und hielten bei guter Verträglichkeit sowohl für Biologika-naive, als auch für Biologika-erfahrene Patienten über ein Jahr kontinuierlich an. Da die Anzahl an Therapieoptionen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen überschaubar ist, bietet Bimekizumab axSpA-Patientinnen und Patienten eine wirksame Therapieoption mit neuem Wirkmechanismus. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herzlichen Dank an unsere beiden Kliniker, also die Klinikerin und den Kliniker. Wir sehen uns in gut zehn Minuten wieder. Ich unterbreche an dieser Stelle, und wir machen um 15 Uhr mit der Psoriasis-Arthritis weiter. Bis dahin ist die Sitzung unterbrochen. Danke.

Schluss der Anhörung: 14:45 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2023-B-125-z Bimekizumab

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

**Bimekizumab
[aktive ankylosierende Spondylitis (AS)]**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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

nicht angezeigt

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

Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Tofacitinib vom 16. Juni 2022
- Upadacitinib vom 15. Juli 2021
- Ixekizumab vom 21. Januar 2021
- Secukinumab vom 02. Juni 2016

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
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.
Biologika	
Adalimumab L04AB04 Humira®	<p><i>Axiale Spondyloarthritis</i></p> <p><i>Ankylosierende Spondylitis (AS)</i> Humira wird angewendet zur Behandlung der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben.</p> <p><i>Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS</i> 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.</p>
Certolizumab Pegol L04AB05. Cimzia®	<p><i>Axiale Spondyloarthritis</i> Cimzia ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer, aktiver axialer Spondyloarthritis, einschließlich:</p> <p><i>Ankylosierende Spondylitis (AS) (auch radiographische axiale Spondyloarthritis genannt)</i> Erwachsene mit schwerer, aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf nichtsteroidale Antiphlogistika (NSARs) angesprochen haben oder die eine Intoleranz gegenüber NSARs besitzen.</p> <p><i>Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS (auch nicht-radiographische axiale Spondyloarthritis genannt)</i></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>Erwachsene mit schwerer, aktiver axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung, festgestellt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder mittels Magnetresonanztomographie (MRT), die ungenügend auf NSARs angesprochen haben oder die eine Intoleranz gegenüber NSARs besitzen.</p>
<p>Etanercept L04AB01 Enbrel®</p>	<p><i>Axiale Spondyloarthritis</i></p> <p><i>Morbus Bechterew (ankylosierende Spondylitis [AS]):</i> Behandlung des schweren aktiven Morbus Bechterew bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine konventionelle Behandlung angesprochen haben.</p> <p><i>Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis</i> Behandlung Erwachsener mit schwerer nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, mit objektiven, durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/ oder Magnetresonanztomographie (MRT) nachgewiesenen Anzeichen einer Entzündung, die unzureichend auf eine Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs) angesprochen haben.</p>
<p>Golimumab L04AB06 Simponi®</p>	<p><i>Axiale Spondyloarthritis</i></p> <p><i>Ankylosierende Spondylitis (AS)</i> Simponi ist angezeigt zur Behandlung der schweren, aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.</p> <p><i>Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA)</i> Simponi ist indiziert zur Behandlung Erwachsener mit schwerer, aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven, durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT) nachgewiesenen Anzeichen einer Entzündung, die unzureichend auf eine Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs) angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber solchen Substanzen besteht.</p>
<p>Infliximab L04AB02</p>	<p><i>Ankylosierende Spondylitis</i></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

z.B. Remicade®	Remicade ist indiziert zur Behandlung der schwerwiegenden, aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.
Ixekizumab L04AC13 Taltz®	<p><i>Axiale Spondyloarthritis</i></p> <p><i>Ankylosierende Spondylitis (Röntgenologische axiale Spondyloarthritis)</i> Taltz ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.</p> <p><i>Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis</i> Taltz ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, nachgewiesen durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT), die unzureichend auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.</p>
Secukinumab L04AC10 Cosentyx®	<p><i>Axiale Spondyloarthritis (axSpA)</i></p> <p><i>Ankylosierende Spondylitis (AS; Morbus Bechterew, röntgenologische axiale Spondyloarthritis)</i> Cosentyx ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.</p> <p><i>Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA)</i> Cosentyx ist angezeigt für die Behandlung der aktiven nicht-röntgenologischen axialen Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen der Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomographie (MRT), bei Erwachsenen, die unzureichend auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben.</p>
JAK-Inhibitoren	
Tofacitinib L04AA29 XELJANZ®	<i>Ankylosierende Spondylitis</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.
Upadacitinib L04AA44 RINVOQ®	<p><i>Axiale Spondyloarthritis</i></p> <p><i>Nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA)</i> 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.</p> <p><i>Ankylosierende Spondylitis (AS, röntgenologische axiale Spondyloarthritis)</i> RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.</p>
Glucocorticoide	
Prednisolon H02AB06 generisch	<ul style="list-style-type: none"> – andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: <ul style="list-style-type: none"> – Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS: b, c), Arthritis psoriatica (DS: c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS: a) – Reaktive Arthritiden (DS: c) – Arthritis bei Sarkoidose (DS: b initial)
Prednison H02AB07 generisch	<ul style="list-style-type: none"> – andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: <ul style="list-style-type: none"> – Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke (DS: b, c), Arthritis psoriatica (DS: c, d), enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität (DS: a) – Reaktive Arthritiden (DS: c)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<ul style="list-style-type: none"> – Arthritis bei Sarkoidose (DS: b initial)
Triamcinolon H02AB08 Volon®	<ul style="list-style-type: none"> – Andere entzündlich-rheumatische Arthritiden, sofern die Schwere des Krankheitsbildes es erfordert und nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs) nicht angewandt werden können: Spondarthritiden (Spondylitis ankylosans mit Beteiligung peripherer Gelenke, Arthritis psoriatica, enteropathische Arthropathie mit hoher Entzündungsaktivität); – Reaktive Arthritiden; – Arthritis bei Sarkoidose;
Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAID/ NSAR) z. B.	
Acemetacin M01AB11 generisch	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei <ul style="list-style-type: none"> – akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) – chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrititis) – Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen – Reizzuständen bei Arthrosen und Spondylarthrosen
Celecoxib M01 AH 01 generisch	Celebrex wird angewendet bei Erwachsenen für die Behandlung von Symptomen bei Reizzuständen degenerativer Gelenkerkrankungen (aktivierte Arthrosen), rheumatoider Arthritis und Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew).
Etoricoxib M01 AH 05 generisch	ARCOXIA wird bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren angewendet zur Behandlung von Symptomen bei Reizzuständen degenerativer und entzündlicher Gelenkerkrankungen (Arthrose und rheumatoide Arthritis), Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) sowie von Schmerzen und Entzündungszeichen bei akuter Gichtarthritis.
Ibuprofen M01AE01 generisch	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei <ul style="list-style-type: none"> – akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall) – chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthrititis) – Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<ul style="list-style-type: none">– Reizzuständen bei degenerativen Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen (Arthrosen und Spondylarthrosen)
Indometacin M01AB01 generisch	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei <ul style="list-style-type: none">– akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall)– chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthritits)– Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen– Reizzuständen bei Arthrosen und Spondylarthrosen
Naproxen M01AE02 generisch	Symptomatische Behandlung von Schmerz und Entzündung bei <ul style="list-style-type: none">– akuten Arthritiden (einschließlich Gichtanfall)– chronischen Arthritiden, insbesondere bei rheumatoider Arthritis (chronische Polyarthritits)– Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) und anderen entzündlich-rheumatischen Wirbelsäulenerkrankungen– Reizzuständen bei Arthrosen und Spondylarthrosen

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2023-B-125-z (Bimekizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 10. Januar 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews.....	7
3.3 Leitlinien.....	18
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	50
Referenzen.....	53

Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatology
AS	Ankylosierende Spondylitis
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis International Society
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
ASQoL	Ankylosing Spondylitis Quality of Life
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
axSpA	Axiale Spondyloarthritis
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
bDMARD	Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drug
BIW	Twice a Week
BT	Biological Therapy
CEBM	Centre for Evidence Based Medicine
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CI	Confidence Interval
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CPG	Clinical Practice Guideline
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drug
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e. V.
DMARD	Disease-Modifying Antirheumatic Drug
ECRI	ECRI Guidelines Trust
EMBASE	Excerpta Medica Database
EQ-5D	European Quality of Life Five Dimension
EULAR	European League Against Rheumatism
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
IBD	Inflammatory Bowel Disease
IL	Interleukin
IL-17A	Interleukin-17A
JAK	Januskinase

LoE	Level of Evidence
MACE	major cardiovascular event
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MTX	Methotrexat
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
nr-axSpA	Nicht-radiographische axiale Spondyloarthritis
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
OR	Odds Ratio
r-axSpA	radiologische axiale Spondyloarthritis
RCT	Randomised Controlled Trial
RoB	Risk of Bias
SAA	Spondylitis Association of America
SER	Spanisch Society of Rheumatology
SF-36	36-item Short Form Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SIJ	Sacroiliac Joint
SLR	Systematic Literature Review
SPARTAN	Spondyloarthritis Reseach and Treatment Network
SSZ	Sulfasalazin
TNF	Tumornekrosefaktor
TNFi	Tumornekrosefaktor-Inhibitor
TRIP	Turn Research into Practice Database
tsDMARD	targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	World Health Organization

1 Indikation

- 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 auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs oder non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben
- Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation axiale Spondyloarthritis durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 12.12.2022 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 719 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 22 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Webers C et al., 2023 [21].

Efficacy and safety of biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis

Fragestellung

To update the evidence on efficacy and safety of biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) in patients with axial spondyloarthritis (axSpA) to inform the 2022 update of the Assessment of SpondyloArthritis international Society/European Alliance of Associations for Rheumatology (ASAS-EULAR) recommendations for the management of axSpA.

Methodik

Population:

- adults with a clinical diagnosis of axSpA (r-axSpA or nr-axSpA)

Intervention:

- any bDMARD therapy (bio-originator or biosimilar), including TNFi, IL-17i, interleukin-23 and interleukin-12/23 inhibitors (IL-23i, IL-12/23i), in any formulation and duration

Komparator:

- the same bDMARD in a different dose/regimen, another bDMARD, any non-bDMARD drug treatment, combination of bDMARD with non-bDMARD treatment, placebo or none (for safety only, if population-based incidence rates were reported)

Endpunkte:

- Efficacy
 - ASAS response criteria (ASAS20, ASAS40, ASAS5/6 and partial remission),
 - disease activity (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score [ASDAS]: absolute change, response criteria [clinically important improvement ($\Delta \geq 1.1$), major improvement ($\Delta \geq 2.0$)], states [inactive disease (< 1.3), low disease activity (< 2.1)]; Bath AS Disease Activity Index [BASDAI]: absolute change, response [$\geq 50\%$ improvement]; patient's global assessment of disease activity),
 - day/night pain,
 - spinal mobility (Bath AS Metrology Index [BASMI]; individual spinal mobility measures),
 - physical function (Bath AS Functional Index [BASFI]),
 - peripheral manifestations (enthesitis; swollen/tender joint count),
 - functioning and health (ASAS Health Index [ASAS HI]), radiographic damage (modified Stoke AS Spine Score [mSASSS]; radiographic sacroiliitis according to modified New York criteria),
 - inflammation on MRI (active sacroiliitis according to ASAS/OMERACT definition; Spondyloarthritis Research Consortium of Canada [SPARCC] for sacroiliac joints and spine),
 - work disability and productivity
 - EMMs (psoriasis, acute anterior uveitis [AAU], inflammatory bowel disease [IBD])

- Safety
 - serious adverse events (AEs), withdrawals due to AEs, deaths, infections, malignancies, congestive heart failure, cardiovascular disease, infusion/injection-site reactions, lipid levels, renal function, hepatic effects, hematological abnormalities, gastro-intestinal effects and demyelinating disease

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, Embase, The Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane CENTRAL Register of Controlled Trials, Epistemonikos for the period of 1 January 2016 to 31 December 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- RoB 2

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 91 articles and 57 conference abstracts were included
- These included 36 RCTs that were first published after the previous SLR, of which 16 (44%) assessed TNFi (10 originator, 6 biosimilar; including 3 trials on discontinuation and 2 on tapering), 15 (42%) IL-17i (including 1 trial on discontinuation), 4 (11%) IL-12/23i and 1 trial with any bDMARD. From these, 18 trials included patients with r-axSpA (50%), while 7 (19%) and 11 (31%) included patients with nr-axSpA and axSpA (r-axSpA + nr-axSpA), respectively. OLE/LTE results were available for nine RCTs that were already included in the previous SLR. Altogether, 121 records provided data on RCTs and OLE/LTE.

Qualität der Studien:

- Siehe Studienergebnisse

Studienergebnisse:

Efficacy of TNFi

- Four RCTs of originator TNFi versus placebo were included
- Two studies with low RoB confirmed the efficacy of golimumab intravenously in r-axSpA and certolizumab in nr-axSpA (ASAS40 47.6% for golimumab vs 8.7 for placebo (NNT 2.6); 56.6% for certolizumab vs 15.8 for placebo (NNT 2.5)).
- One study of adalimumab in axSpA with a focus on imaging outcomes partially met its primary outcome (whole-body MRI smallest detectable change of ≥ 2.3 units met (44% vs 13%); SPARCC spine improvement of ≥ 5 units not met (36% vs 17%) after 6 weeks) and met several secondary outcomes (eg, ASAS40 48% for adalimumab vs 4% for placebo).
- A trial of etanercept versus placebo in patients with 'suspected axSpA' (no objective signs of inflammation required) was negative.
- Only one small study at high risk of bias compared originator TNFi with an active control.
- No RCTs tested the efficacy of TNFi in TNFi-experienced patients or infliximab in nr-axSpA.
- Comparable efficacy and safety of biosimilars and originators was confirmed in four trials of adalimumab, etanercept and infliximab biosimilars.

Efficacy of IL-17i

- In total, 14 placebo-controlled trials assessed the efficacy of IL-17i.
- Patients with r-axSpA on secukinumab showed greater improvement compared to placebo in two phase III trials (ASAS20 58.1–60.5% vs 36.6–36.8%, low/unclear RoB).
- Another phase III trial at low RoB saw numerically higher response rates for secukinumab compared to placebo in patients with r-axSpA, although results were not statistically significant (ASAS20 59.5–61.5% vs 47.0%) For the first time, the efficacy of secukinumab was shown in nr-axSpA, both with loading dose (LD) (ASAS40 41.5% vs 29.2%) and without LD (39.8% vs 19.9%)
- In both r-axSpA and nr-axSpA, response to secukinumab was higher compared to placebo in patients who were TNFi-naïve and in patients with prior inadequate response to TNFi (TNFi-IR), with higher rates in the TNF-naïve (ASAS40 38.8–43.9% vs 28.1–36.8%).
- Three phase III trials assessed the efficacy of ixekizumab, all at low RoB (table 2). In two of these on patients with r-axSpA, one including TNFi-naïve and the other TNFi-IR patients, ixekizumab was superior to placebo after 16 weeks (ASAS40 48–52% vs 18% for TNFi-naïve; 25–31% versus 13% for TNFi-IR).
- Similar results were seen in a trial of patients with nr-axSpA who were TNFi-naïve (ASAS40 35–40% for ixekizumab vs 19% for placebo).

Safety of bDMARDs

- The frequency of serious infections, malignancies and cardiovascular events in RCTs of patients treated with TNFi and IL-17i was low.
- The risk of infections was similar across different TNFi, in two observational studies at high RoB. For malignancies, the risk in TNFi users was not increased compared to non-users in two large Scandinavian registries (incidence rate ratio (IRR) for any malignancy 0.8 (0.6–1.1)) and in one US cohort. Incidence of neuroinflammatory events was higher in TNFi-experienced patients compared to naïve patients (incidence rate 78–88/100 000 person-years (PY) vs 13–50/100 000 PY). Incidence of multiple sclerosis in TNFi (ever) users compared to the general population was increased (IRR 3.9 (1.5–10.4)), although it was unclear whether this was a drug or disease effect. No observational studies on safety of IL-17i were available.

Summary of evidence

- A summary of the level of evidence for all bDMARDs in axSpA is presented in figure 1. This summary is based on evidence included in the current SLR as well as the previous SLR from 2016.9 In addition, a positive RCT of bimekizumab in nr-axSpA that was presented at EULAR 2022 (after conduct of the current SLR), was considered as well.

Class	Intervention	r-axSpA	nr-axSpA
TNFi	Adalimumab	1a	1b
	Certolizumab	1b	1b
	Etanercept	1a	1b
	Golimumab	1a	1b
	Infliximab	1a	NA
IL-17i	Secukinumab	1b	1b
	Ixekizumab	1b	1b
	Bimekizumab	1b	*
	Brodalumab	1b†	1b†
	Netakimab	1b	NA
IL-(12/23)i	Ustekinumab	1b	1b
	Risankizumab	1b	NA
IL-6i	Tocilizumab	1b	NA
	Sarilumab	1b	NA
Other	Abatacept	4	NA
	Rituximab	4	NA

 Supportive
  Unsupportive
  No data

Figure 1 Level of evidence and support for bDMARDs, by axSpA subtype. Colours provide information on whether the available evidence, as included in the current SLR and a previous SLR,⁹ supports or does not support the use of each bDMARD in axSpA. The levels of evidence are based on the EULAR standardised operating procedures and the Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. *Judged as 'Supportive' based on a positive RCT presented at EULAR 2022,⁷⁹ after conduct of the current SLR. †Formally only tested in axSpA overall, not by subtype. axSpA, axial spondyloarthritis; bDMARDs, biological disease-modifying antirheumatic drugs; IL, interleukin; NA, not available; nr-axSpA, non-radiographic axSpA; RCT, randomised controlled trial; r-axSpA, radiographic axSpA; SLR, systematic literature review; TNFi, tumour necrosis factor inhibitor.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Bringing the evidence together, this SLR confirms the efficacy and safety of IL-17i in patients with both r-axSpA and nr-axSpA, while IL-23i and IL-12/23i have failed to show relevant benefits in axSpA. TNFi biosimilar-originator equivalence has been confirmed, and spacing seems the preferred method to taper TNFi. Finally, the risk of anterior uveitis seems lowest with monoclonal TNFi compared to other bDMARDs in axSpA. This SLR provides important new insights into the management of patients with bDMARDs, across the entire spectrum of axSpA.

Kommentare zum Review

Es liegen weitere SR zu Teil-Fragestellungen mit ähnlichen Schlussfolgerungen vor:

- Azadeh H et al., 2022 [1].

- Hu L et al., 2022 [8].
- He C et al., 2021 [6].
- Man S et al., 2021 [13].
- Wang P et al., 2021 [19].
- Cruz-Machado AR et al., 2020 [2].
- Katsevman GA et al., 2020 [9].
- Kwan YH et al., 2020 [11].
- Sun WT et al., 2020 [17].
- Zhou Y et al., 2020 [22].

Ortolan A et al., 2023 [14].

Efficacy and safety of non-pharmacological and non-biological interventions: a systematic literature review informing the 2022 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis

Fragestellung

To update the evidence of non-biological treatments for axial spondyloarthritis (axSpA), as a basis for the 2022 ASAS-EULAR recommendations for the management of axSpA.

Methodik

Population:

- adult (≥ 18 years) axSpA patients

Intervention:

- Any non-pharmacological treatment, including -but not limited to- education, exercise, physiotherapy, surgery, as well as any non-biological pharmacological therapy
- The following pharmacological treatments were considered:
 - csDMARDs: methotrexate, leflunomide, sulfasalazine, hydroxychloroquine, azathioprine, cyclosporine, cyclophosphamide, auranofin, penicillamine or thalidomide
 - non-disease modifying drugs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), local and systemic glucocorticoids, bisphosphonates, analgesics, opioids, opioid-like drug, neuromodulators (antidepressants, anticonvulsants, and muscle relaxants), or others
 - tsDMARDs: apremilast, tofacitinib, upadacitinib, filgotinib, nilotinib
- All doses, formulations, regimens (e.g., on-demand, continuous) and duration of these therapies, as well as any combination of those were assessed.

Komparator:

- other non-pharmacological treatments, same treatments in different dose or regimens, other non-biological drug treatments (comparators to bDMARDs are included in the SLR about bDMARDs), any combination therapy, or placebo; the absence of a comparator was only accepted for the safety outcome, when incidence rates were described in long term extensions of RCTs.

Endpunkte:

- Efficacy

- ASAS response criteria: ASAS 20, ASAS 40, ASAS 5/6, ASAS partial remission and Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) 50
- Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) response criteria: clinically important improvement (ASDAS-CII), major improvement (ASDAS-MI), low disease activity (ASDAS-LDA), inactive disease (ASDAS-ID)
- disease activity: BASDAI, ASDAS (ASDAS)
- visual analogical scale (VAS) of patient's global assessment
- VAS of diurnal, nocturnal and global pain
- physical function: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)
- spinal mobility: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) or the individual spinal mobility measures
- enthesitis, swollen joint count, tender joint count (66/68)
- global functioning and health: ASAS health Index (ASAS-HI)
- radiographic damage: modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spine Score (mSASSS), radiographic sacroiliitis according to modified New York criteria (mNY)
- inflammation on MRI: presence of active sacroiliitis according to the ASAS/ Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) definition, Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) scoring system both for sacroiliac joints and spine;
- extra musculoskeletal manifestations (EMMs) i.e. inflammatory bowel disease, psoriasis and uveitis;
- work disability and work productivity (any instrument)
- **Safety**
 - number of total and serious adverse events (AE), deaths, withdrawals due to AEs, any infection, serious infections, tuberculosis, opportunistic infections, malignancies, congestive heart failure, cardio-vascular disease, infusion/injection-site reactions, lipid levels, renal function, hepatotoxicity, hematological abnormalities, gastro-intestinal effects, demyelinating disease.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (Ovid), Cochrane Database of Systematic Reviews CENTRAL, EMBASE (Ovid) and Epistemonikos, including records from 1st January 2016 up to 1st January 2022

Qualitätsbewertung der Studien:

- RoB 2

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Sixty-three publications, including eight qualitative studies, addressed non-pharmacological interventions, namely education, exercise, diet, surgery and others
- Regarding pharmacological, 20 studies were found on non-csDMARDs/non-tsDMARDs: eight on NSAIDs and 12 on other drugs including glucocorticoids and bisphosphonates. Two new RCTs and one strategy trial focused on csDMARDs. Twelve publications, corresponding to six RCTs, studied tsDMARDs in patients with r-axSpA except one, which was conducted in axSpA. Nine publications, of which seven on pharmacological interventions, focused on safety.

Qualität der Studien:

- Siehe Studienergebnisse

Studienergebnisse:

Efficacy of non-pharmacological interventions

- Twenty publications focused on exercise, corresponding to 17 main studies (RCTs or CCTs), and four post-hoc analysis. The type, intensity and duration of exercise were very heterogeneous, ranging from Tai-Chi to high intensity exercise. In addition, some of the programmes were supervised by physiotherapist, while others were not. The ES on disease activity, function and pain were moderate or high (range in RCTs of exercise for ASDAS: 0.29–0.94, BASDAI: 0.14–1.43, BASFI: 0.04–0.92, BASMI: 0.06–1.14). One RCT, at unclear RoB, in axSpA showed that a 3-month high-intensity exercise programme (supervised in two out of three sessions per week) reduced disease activity (primary outcome) (ASDAS 2.6–1.9 in the intervention group vs 2.7–2.6 in controls), and improved function (BASFI 2.9–1.8 vs 3.6–3.2), mobility (BASMI 2.9–2.5 vs 2.6–2.5) and cardiovascular health. Post-hoc analyses of this trial showed also beneficial effects of this programme on fatigue, sleep, mood and general health.

Efficacy of pharmacological interventions: non-tsDMARDs

- Eight studies on NSAIDs were included, of which two non-inferiority RCTs in r-axSpA, one at low and one at unclear RoB. The first study demonstrated non-inferiority of two doses of etoricoxib (60 and 90 mg daily) versus naproxen 1000 mg daily on VAS spinal pain (SMD between etoricoxib 60 mg and 90 mg with naproxen: 0.07 (–0.24, 0.10) and 0.03 (–0.19, 0.26). The second RCT demonstrated the non-inferiority of two doses of celecoxib (400 mg and 200 mg) versus diclofenac 150 mg daily in VAS global pain (SMD not possible to calculate). The other studies were at a high RoB, and did not provide new information about efficacy or safety of NSAIDs.
- One trial examined the efficacy of a short course of oral prednisolone, starting from 60 mg daily, tapered to 10 mg in 6 weeks, then 5 mg for 18 weeks, versus placebo. The primary endpoint (BASDAI 50 at week 24) was met, with 12 (37.5%) patients in the prednisolone arm and 3 (9.1%) in the placebo arm reaching this outcome (RR 4.1, 95% CI 1.3 to 13.3). However, other major endpoints such as ASAS 20 and 40 were not met (ASAS 20: 44% vs 24%, RR 1.80, 95% CI 0.90 to 3.70; ASAS 40: 37% vs 15%, RR 2.5, 95% CI 0.98 to 6.20).

Efficacy of pharmacological interventions: tsDMARDs

- Efficacy of four tsDMARDs (apremilast, filgotinib, tofacitinib, upadacitinib) was assessed in r-axSpA in 5 RCTs, all at low RoB.
- Since the 2016 SLR, complete results for the phase-2 tofacitinib RCT became available, and together with the results of the phase-3 RCT, consolidated the evidence for tofacitinib efficacy. Both studies proved superiority of tofacitinib 5 mg two times a day compared with placebo in reaching ASAS 20 (phase 2: RR 2.35, 95% CI 1.25 to 4.41; phase 3: 3.10, 95% CI 1.90 to 5.07).
- Upadacitinib was efficacious in r-axSpA versus placebo, with higher percentages of patients reaching the primary endpoint ASAS 40 (RR 2.02, 95% CI 1.36 to 3.01). Secondary endpoints were also largely met in all these studies.
- Importantly, the large majority of the included patients were bDMARD-naïve, with the exception of the TORTUGA RCT of filgotinib, which included 9.5% of bDMARDs-experienced patients, and of the phase-3 RCT of tofacitinib, in which 23% of patients had previously used bDMARDs. More patients reached ASAS 20 and 40 in the tumor necrosis factor inhibitor (TNFi)-experienced group with tofacitinib compared with

placebo (39% vs 16% and 25% vs 6%); while these figures were somewhat higher in the TNFi-naïve group (ASAS 20: 62% vs 33% ; ASAS40: 45% vs 14%).

Safety: observational studies

- Observational studies focused on NSAIDs, glucocorticoids and csDMARDs and surgery. Most studies used claims databases and were at high RoB.
- One observational study showed a 16% increase in mortality with NSAIDs and a 69% increase with csDMARDs in patients with r-axSpA compared with the general population.
- Another study evaluated the risk of preventable hospitalisation over 9 years and found that the risk was 5% higher for glucocorticoid users than for non-users.
- The risk for hospitalisation was, on the contrary, not different whether patients were treated or not with csDMARDs (eg. HR 0.94; 95% CI 0.43 to 2.06). In another study, patients on csDMARDs had a threefold increase in the risk of infection by herpes zoster compared with non-users.
- Therapy with NSAIDs compared with no use of NSAIDs was associated with a lower risk of cardiovascular disease in patients with r-axSpA.
- The same was observed for sulfasalazine, especially for doses >1 g daily. Recent NSAIDs use in r-axSpA was associated with a higher risk of myocardial infarction than remote use.

Safety: RCTs

- For non-pharmacological interventions, safety was scantily described, but overall, exercise was considered as safe. Even high intensity exercise (eg, where cardiorespiratory and strength exercises were performed) caused, very rarely, only transient pain.
- For NSAIDs, RCTs did not report safety events different from those well-known in the literature.
- In the study on oral prednisolone, no serious AEs occurred over a period of 24 weeks. Usual side-effects of glucocorticoids were observed in a minority of patients (eg. dyspepsia, n=4 vs n=2 patients, or facial puffiness n=9 vs n=2 patients in drug vs placebo arm).
- tsDMARDs were associated with a higher risk of infections than placebo, mostly non-severe infections, in particular herpes zoster, even though not in the first months of treatment (ie. in the placebo-controlled phase of RCTs).
- No major cardiovascular event (MACE) or venous thromboembolism, and only one malignancy (in the upadacitinib RCT, considered to be unrelated with treatment), occurred up to 1 year of observation in phase 3 RCTs of upadacitinib and tofacitinib. Liver enzyme elevation and CPK elevation occurred, but were infrequent.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, this SLR has consolidated the evidence for non-pharmacological interventions, particularly education and exercise in axSpA, and confirmed the current knowledge about NSAIDs, csDMARDs and other compounds. In addition, it provided new evidence on the use of tsDMARDs, suggesting that treatment options for patients with axSpA are expanding, and highlighting new potential areas of research. The present SLR, together with the SLR on bDMARDs, provided updated information on current treatment options for axSpA.

Kommentare zum Review

Es liegen weitere SR zu Teil-Fragestellungen mit ähnlichen Schlussfolgerungen vor:

- Li S et al., 2022 [12].
- Kerschbaumer A et al., 2020 [10].

Ho A et al., 2022 [7].

Impact of biologics on health-related quality of life in patients with Ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

Our study aims to provide a systematic review and meta-analysis to synthesize current evidence of effectiveness of bDMARD therapy on HRQoL outcomes in patients with r-axSpA.

Methodik

Population:

- patients with r-axSpA according to the 1984 modified New York diagnostic criteria

Intervention:

- TNF inhibitor or IL-17A antibody agent

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- HRQoL measures
 - 36-item Short Form Health Survey (SF-36)
 - European Quality of Life Five Dimension (EQ-5D)
 - Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQoL)

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and Clinicaltrials.gov up to February 2022

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 16 RCTs (seven studied IL-17A antibody agents vs. placebo, ten studied TNF inhibitors vs placebo, and one studied both)

Charakteristika der Population:

- Sixteen included studies involved 3481 participants, with placebo-controlled and treatment-blinded phases ranging from 12 to 24 weeks.
- Most studies included exclusively or predominantly bDMARD-naïve patients, except COAST-W trial included only patients with prior bDMARD-failure, defined by inadequate response to or intolerance of at most 2 TNF inhibitors before enrollment.

- Majority of participants in the clinical studies (more than 70%) were male with an average age in the late 30s to the early 40s.

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Baeten 2015	+	+	+	?	+	+	+
Bao 2014	+	?	+	+	+	+	?
Braun 2002	+	+	+	?	+	+	+
Davis 2007	+	?	?	?	+	+	+
Deodhar 2016	+	+	+	?	+	+	?
Deodhar 2018	+	+	?	?	+	+	+
Deodhar 2019	+	+	+	+	+	+	?
Huang 2014	+	+	+	+	+	+	+
Inman 2008	+	+	?	?	+	+	+
Kivitz 2018	+	+	?	?	+	+	+
Landewé 2014	+	+	?	?	+	+	?
Marzo-Ortega 2017	+	+	+	?	+	+	?
Reveille 2020	+	+	?	?	+	+	+
van der Heijde 2005	+	+	?	?	+	+	+
van der Heijde 2006	+	?	?	?	+	+	?
van der Heijde 2018	+	+	+	+	+	+	+

Studienergebnisse:

Health-related quality of life SF-36 physical component score

- Patients in the TNF inhibitor group resulted in better SF-36 PCS score than the control group with pooled mean difference of changes from baseline between the two groups was 4.82 (95% CI: 2.99-6.65, $p < 0.001$). All studies but one showed greater improvement

in SF-36 PCS for the TNF inhibitor group. The heterogeneity was high across the studies ($I^2 = 85\%$).

- Similarly, the IL-17A antibody agents yielded better SF-36 PCS than the placebo group. The pooled difference of changes from baseline between the IL-17A antibody group and the placebo group was 3.84 [95% confidence interval (CI): 2.77-4.91], $p < 0.001$. Each study showed greater improvement in SF-36 PCS for the IL-17A antibody group. The heterogeneity was moderate across the studies ($I^2 = 48\%$).
- Overall, receiving a bDMARD, a TNF inhibitor or IL-17A antibody agent, resulted in greater improvement in SF-36 PCS score by 4.39 (95% CI: 3.24-5.54, $p < 0.001$) compared to the placebo. The overall heterogeneity was high across the studies reporting SF-36 PCS ($I^2 = 79\%$).

Health-related quality of life SF-36 mental component score

- Patients in the TNF inhibitor group achieved better SF-36 MCS score than the control group with pooled mean difference of changes from baseline between the two groups was 2.81 (95% CI: 1.35-4.27, $p < 0.001$). All studies showed greater improvement in SF-36 MCS for the TNF-inhibitor group. The heterogeneity was moderate across the studies ($I^2 = 66\%$).
- Similarly, the IL-17A antibody agents yielded better SF-36 MCS than the placebo group. The pooled mean difference of changes from baseline between the IL-17A antibody group and the placebo group was 1.39 (95% CI: 0.01-2.78, $p = 0.05$). Each study showed greater improvement in SF-36 MCS for the IL-17A antibody group. The heterogeneity was low across the studies ($I^2 = 21\%$).
- Overall, receiving a bDMARD, a TNF inhibitor or IL-17A antibody agent, resulted in greater improvement in SF-36 MCS score by 2.37 (95% CI: 1.25-3.49, $p < 0.001$) compared to the placebo. The overall heterogeneity was moderate across the studies reporting SF-36 MCS ($I^2 = 61\%$).

Health-related quality of life EQ-5D index value

- Three studies reported EQ-5D outcome for bDMARDs vs. placebo. Of these, two studies reported EQ-5D-3L and one study reported EQ-5D-5L. Patients who received a bDMARD, either a TNF inhibitor or IL-17A antibody agent, resulted in a significant improvement in EQ-5D compared to the placebo group with pooled mean difference of changes from baseline between the two groups was 0.11 (95% CI: 0.07-0.14, $p < 0.001$). The heterogeneity was moderate across the studies reporting EQ-5D outcome ($I^2 = 34\%$).

Health-related quality of life ASQoL score

As with other HRQoL outcomes, treatment with a bDMARD, either a TNF inhibitor or IL-17A antibody agent, had a greater improvement in ASQoL scores by -2.45 (95% CI: -3.21 to -1.70, $p < 0.001$). The heterogeneity was moderate across the studies reporting ASQoL ($I^2 = 49\%$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Patients with r-axSpA suffered from reduced physical function and quality of life. The use of bDMARD therapy was associated with a significant improvement in HRQoL outcomes in these patients. More research is warranted to further investigate long-term effectiveness of bDMARDs on quality of life in patients with r-axSpA.

3.3 Leitlinien

Ramiro S et al., 2023 [15].

ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update

Zielsetzung/Fragestellung

To update the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis (axSpA).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz (systematische Review von Webers C et al. [21] und Ortolan et al. [14]);
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: unklar.

Recherche/Suchzeitraum:

- Bis 12/2021 bzw. 01/2022, siehe systematische Reviews von Webers C et al. [21] und Ortolan et al. [14]

LoE

Oxford Center for Evidence Based Medicine 2009



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

Users can add a minus-sign "-" to denote the level of that fails to provide a conclusive answer because:

- **EITHER** a single result with a wide Confidence Interval
- **OR** a Systematic Review with troublesome heterogeneity.

Such evidence is inconclusive, and therefore can only generate Grade D recommendations.

*	By homogeneity we mean a systematic review that is free of worrisome variations (heterogeneity) in the directions and degrees of results between individual studies. Not all systematic reviews with statistically significant heterogeneity need be worrisome, and not all worrisome heterogeneity need be statistically significant. As noted above, studies displaying worrisome heterogeneity should be tagged with a "-" at the end of their designated level.
*	Clinical Decision Rule. (These are algorithms or scoring systems that lead to a prognostic estimation or a diagnostic category.)
* _i	See note above for advice on how to understand, rate and use trials or other studies with wide confidence intervals.
§	Met when all patients died before the Rx became available, but some now survive on it; or when some patients died before the Rx became available, but none now die on it.
§§	By poor quality cohort study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both exposed and non-exposed individuals and/or failed to identify or appropriately control known confounders and/or failed to carry out a sufficiently long and complete follow-up of patients. By poor quality case-control study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both cases and controls and/or failed to identify or appropriately control known confounders.
§§§	Split-sample validation is achieved by collecting all the information in a single tranche, then artificially dividing this into "derivation" and "validation" samples.
**	An "Absolute SpPin" is a diagnostic finding whose Specificity is so high that a Positive result rules-in the diagnosis. An "Absolute SnNout" is a diagnostic finding whose Sensitivity is so high that a Negative result rules-out the diagnosis.
* _i	Good, better, bad and worse refer to the comparisons between treatments in terms of their clinical risks and benefits.
***	Good reference standards are independent of the test, and applied blindly or objectively to applied to all patients. Poor reference standards are haphazardly applied, but still independent of the test. Use of a non-independent reference standard (where the 'test' is included in the 'reference', or where the 'testing' affects the 'reference') implies a level 4 study.
****	Better-value treatments are clearly as good but cheaper, or better at the same or reduced cost. Worse-value treatments are as good and more expensive, or worse and the equally or more expensive.
**	Validating studies test the quality of a specific diagnostic test, based on prior evidence. An exploratory study collects information and trawls the data (e.g. using a regression analysis) to find which factors are 'significant'.
***	By poor quality prognostic cohort study we mean one in which sampling was biased in favour of patients who already had the target outcome, or the measurement of outcomes was accomplished in <80% of study patients, or outcomes were determined in an unblinded, non-objective way, or there was no correction for confounding factors.
****	Good follow-up in a differential diagnosis study is >80%, with adequate time for alternative diagnoses to emerge (for example 1-6 months acute, 1 – 5 years chronic)

GoR

Oxford Center for Evidence Based Medicine 2009

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

"Extrapolations" are where data is used in a situation that has potentially clinically important differences than the original study situation.

Sonstige methodische Hinweise

- Die systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz basiert auf den systematischen Review von Webers C et al. [21] und Ortalan et al. [14]

Empfehlungen

Overarching principles

C. The optimal management of patients with axSpA requires a combination of non-pharmacological and pharmacological treatment modalities This OAP applies to several, and likely all, rheumatic and musculoskeletal diseases. Nevertheless, the combination of both treatment modalities is particularly relevant in axSpA and none should be neglected.¹⁴
¹⁹ Non-pharmacological treatment is integral to optimal axSpA management.

Recommendations

Recommendation 6

Analgesics, such as paracetamol and opioid-(like) drugs, might be considered for residual pain after previously recommended treatments have failed, are contraindicated, and/or poorly tolerated. (LoE /GoR: 5/D)

This recommendation, driven by expert opinion, remained unchanged, due to the lack of trials on analgesics in axSpA. While short-term use of opioid-(like) drugs may have an acceptable risk–benefit profile, caution is advised for long-term use, which is in general not recommended.⁷¹ The ambivalence about this recommendation with the risk of addiction without proven efficacy in axSpA is also reflected in the lowest LoA among all recommendations (although still high). Given that residual pain is a frequent problem encountered in clinical practice, trials should be conducted to provide the necessary evidence, with the recommendation adapted as appropriate. Approach to pain management can also be guided by specific EULAR recommendations.⁷²

Recommendation 7

Glucocorticoid injections directed to the local site of musculoskeletal inflammation may be considered. Patients with axial disease should not receive long-term treatment with systemic glucocorticoids. (LoE /GoR: 2/B [injections], 5/D [long-term systemic GCs])

This recommendation, also unchanged, addresses the use of glucocorticoid injections as an option to treat local inflammation (figure 1). Even though glucocorticoid injections have not been tested on arthritis or enthesitis in patients with axSpA, task force members are of the opinion that they can be efficacious. Local site injections, possibly guided by ultrasound, also refer to injections of the SIJ, which showed improvement in pain, though only tested in very small and old trials.^{73 74} Notwithstanding, a definite answer on the efficacy of SIJ injections based on low risk of bias trials is still needed.

Regarding systemic glucocorticoids for purely axial disease, evidence exists on short-term glucocorticoids only. Two studies suggest that short-term high-dose glucocorticoids (50 mg/day or 60 mg/day tapered over 24 weeks) could have a modest effect on signs and symptoms in patients with purely axial disease.^{14 75 76} Data on prolonged use of glucocorticoids in axSpA are lacking and, due to their known adverse events, the task force does not support their chronic use for axial disease.

Recommendation 8

Patients with purely axial disease should normally not be treated with csDMARDs; sulfasalazine may be considered in patients with peripheral arthritis. (LoE /GoR: 1a/A [sulfasalazine, methotrexate], 1b/A [leflunomide], 4/A [other csDMARDs], 1a/A [sulfasalazine peripheral disease])

The SLR retrieved no relevant new data on csDMARDs, and therefore this recommendation remained the same.¹⁴ csDMARDs are not recommended for purely axial disease due to their lack of efficacy, which has been shown for sulfasalazine, methotrexate and leflunomide.^{77–79} However, methodological shortcomings hamper the interpretation of trials with csDMARDs and, most importantly, there is a dearth of such trials and of relevant outcomes tested. Other treatment options for purely axial disease after failing NSAIDs are bDMARDs or tsDMARDs, which are costly and consequently not always available. Therefore, the task force agreed on emphasising that csDMARDs are normally not used, giving room for their exceptional use, as long as this is aligned with the OAPs, that is, ensuring the ‘best care’ and in shared decision with the patient. In patients with peripheral arthritis, however, csDMARDs are indicated with sulfasalazine being the preferred option due to its demonstrated efficacy in the subgroup of patients with peripheral arthritis, unlike methotrexate which has not demonstrated efficacy.^{77 78}

Recommendation 9

TNFi, IL-17i or JAKi should be considered in patients with persistently high disease activity despite conventional treatments (figure 2); current practice is to start a TNFi or IL-17i. (LoE /GoR: 1a/A)

After failure of conventional therapy, treatment intensification should be considered for patients with persistently high disease activity. Figure 2 summarises the important eligibility criteria of patients to the next step in the treatment algorithm. It has previously been shown that adhering to the ASAS-EULAR recommendations for the initiation and continuation of TNFi leads to better functional outcomes and fewer days of sick leave.⁸⁰

As indicated earlier, the task force considered it important to repeat that the first aspect is a clinical diagnosis of axSpA. The second aspect of the eligibility assessment deals with the presence of criteria that have been either associated with a higher likelihood of response or have been mandated by regulatory authorities. They are listed in decreasing order of the strength of predicting treatment response, namely elevated CRP, followed by presence of inflammation on MRI-SIJ, presence of radiographic sacroiliitis (according to the modified New York grading: grade ≥ 2 bilaterally or ≥ 3 unilaterally). Both elevated CRP and presence of MRI-SIJ inflammation should be related to axSpA, meaning that other plausible causes for such abnormalities should be carefully excluded. Elevated CRP has been identified as the strongest predictor of good response to TNFi therapy, both in patients with r-axSpA and nr-axSpA.⁸¹⁻⁸⁴ In addition, inflammation on MRI-SIJ appeared to be the second best predictor of response to TNFi therapy, again irrespective of the presence of radiographic sacroiliitis.⁸⁴⁻⁸⁶ Lastly comes the presence of radiographic sacroiliitis, although not being predictive of response,^{7,87} but in order to comply with regulatory approval. When TNFi were historically approved for r-axSpA, no other conditions beyond active disease were mandated. It was only much later, when dealing with the approval of TNFi for nr-axSpA, that these drugs were restricted to patients with either elevated CRP or positive MRI-SIJ, given the higher response in patients with these objective signs of inflammation.⁸⁴ However, with increasing knowledge of the predictive response of these factors in r-axSpA, the task force now recommends that CRP and (when available) MRI-SIJ are taken into account when deciding to start a b/tsDMARD, irrespective of the presence of radiographic sacroiliitis.⁸³⁻⁸⁶ Of note, at the time of the formulation of the recommendations, radiographic sacroiliitis was mandatory for infliximab and JAKi, which were only approved for r-axSpA. In the meanwhile, upadacitinib has been approved for nr-axSpA by the European Medicines Agency.⁸⁸ Step 3 in the eligibility assessment refers to the failure of conventional treatment. This means non-pharmacological treatment and the use of at least two NSAIDs, in the maximum dose used in axSpA, over a total period of 4 weeks.⁸⁹ In patients with predominantly peripheral manifestations, following recommendations 7 and 8, failure to treatment includes one glucocorticoid injection, if appropriate, and the use of sulfasalazine.

The following step focuses on the level of disease activity. Given the clear advantages of the ASDAS as described in relation to recommendation 2, the task force considers it to be the appropriate disease activity instrument, an observation that has been consolidated over the last decade. The task force therefore decided that high disease activity should be based on the ASDAS ≥ 2.1 criterion alone. If it is impossible to follow this recommendation, the BASDAI criterion (≥ 4) can be used as an alternative. There is a high agreement between both criteria but, in case of discordance, the ASDAS selects patients with a higher likelihood of response to treatment.⁹⁰⁻⁹² In any case, the judgement of high disease activity should not be solely based on a score but complemented by the rheumatologist's opinion, which should favour the start of a b/tsDMARD. Like any therapeutic decision, this should also follow OAP D and be part of shared decision-making with the patient.

In patients with persistently high disease activity despite conventional treatment, as defined above, TNFi, IL-17i or JAKi should be considered (figure 1). All these drug classes have demonstrated efficacy in axSpA trials.^{13,14} In the absence of head-to-head trials, it is difficult to prioritise any of them in terms of efficacy on axial disease. In the second part of the recommendation, the focus is placed on current practice, which is to start a TNFi or an IL-17i. This recommendation reflects the longer experience with the use of these drugs, with a larger evidence base, use in patients with multimorbidity (frequently excluded from randomised controlled trials (RCTs)) and more knowledge about drug safety.^{13,14,18} This decision is analogous to the previous recommendations, in which 'current practice' at that time was to start with a TNFi, for the exact same reasons, while IL-17i were already available. In addition, as only IL-17A inhibitors have so far been approved, reference to IL-17i is limited to IL-17Ai. Dual inhibition of IL-17A and IL-17F with bimekizumab has been tested in a phase II trial,⁹³ but more information is needed about its efficacy and safety profile before it can be taken into consideration. For JAKi, at the moment, we only have RCT data, and only in r-axSpA. Data on nr-axSpA are currently underway, but not publicly available at the time of the formulation of the recommendations. Importantly, observational data and experience from daily clinical practice with JAKi in axSpA are missing, thus precluding the consideration of JAKi in 'current practice' part of the recommendation. In the future, observational data and experience with JAKi should help in addressing concerns with regard to safety, such as those identified with tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis (RA). Tofacitinib has been associated with a higher risk of major adverse cardiovascular events (number needed to harm (NNH) for 5 mg two times per day tofacitinib of 113 over 5 years) as well as malignancies (NNH 55 over 5 years), when compared with TNFi. The trial was performed in patients with RA who were at least 50 years old and had at least one cardiovascular risk factor, and the risk was higher in patients over 65 years.⁹⁴ During drug development, increases in serum lipid levels and the incidence of cancers, including lymphoma, were observed, prompting further investigation.^{95,96} In axSpA, such signals have not been described to date.^{14,97-99} Possible explanations for this include the younger age of patients with axSpA and their likely lower risk factor profile (including less comorbidities and less use of glucocorticoids), shorter follow-up and efficacy trials not enriched for a high-risk

population.^{98 100} It is therefore unclear whether the increased risk of cardiovascular events and malignancies is specific to RA, and whether it will apply to axSpA, as well as whether they are specific to tofacitinib or reflect a JAKi class effect. Until more data become available, the task force recommends being restrictive with starting JAKi in patients above the age of 50 years with one or more additional cardiovascular risk factors and to those above the age of 65 years.

In this entire document, we refer to both original and biosimilar bDMARDs. Currently, biosimilars are available for TNFi. Taking OAPs into account, costs should be considered when choosing a particular drug. Given the similar expected efficacy and safety, cost is potentially an important consideration in choosing between an original and biosimilar bDMARD. This choice is increasingly determined by payers, and based on cost considerations, rather than by rheumatologists or patients. Cost may also drive the choice between an IL-17i and a (biosimilar) TNFi.

Aside from the importance on deciding when a patient is eligible for treatment with b/tsDMARDs, it is important to also decide on whether treatment is efficacious, and therefore appropriate to continue. Figure 3 summarises the criteria for continuation, namely that after at least 12 weeks of treatment, the disease activity has substantially decreased, as assessed by the ASDAS clinical important improvement, that is, improvement in ASDAS ≥ 1.1 , together with the positive opinion from the rheumatologist to continue.⁴⁰ As always, the final decision on whether to continue the treatment or not is made as a shared decision with the patient. As for the start of treatment, ASDAS is recommended for the assessment of response to treatment. If not possible to follow this recommendation, BASDAI response (≥ 2.0) can be used if BASDAI has been used to guide treatment initiation.

Recommendation 12

Following a first b/tsDMARD failure, switching to another bDMARD (TNFi or IL-17i) or a JAKi should be considered. (LoE /GoR: 2b/B [TNFi after TNFi failure], 1b/A [IL-17i after TNFi failure], 5/D [all other switches])

The expansion of the treatment armamentarium for axSpA, now with three efficacious b/tsDMARD drug classes, each class with several options, opens more possibilities in the treatment of patients. When one treatment fails and the patient still fulfils the criteria to start a new treatment, a switch should be considered (figure 1). However, the evidence in terms of the efficacy of a given drug (class) after failure of a previous one is very limited. No RCT has been conducted with TNFi in patients failing a first TNFi, that is, TNFi-insufficient responders (TNFi-IR).¹³ Observational data suggest that a second TNFi can still be efficacious in TNFi-IR patients, although the level of efficacy may be lower than with the first TNFi.¹²⁸ IL-17i have shown to be efficacious in TNFi-IR patients, also with a lower efficacy than in TNFi-naïve patients (direct comparisons only available for secukinumab).^{13 129–134} Data on JAKi separately in bDMARD-IR were not available at the time of the formulation of the recommendations. There are no data on the efficacy of TNFi after IL-17i or JAKi failure, neither on IL-17i in the case of JAKi failure nor JAKi in the case of TNFi or IL-17i failure. All these treatment sequences should be formally investigated and are therefore part of the research agenda. In the absence of data showing superiority of switching between different modes of action rather than within the same one, the task force agreed to recommend any switch, keeping all options open, but again taking the precautions for the use of JAKi as described for recommendation 9 (figure 1).

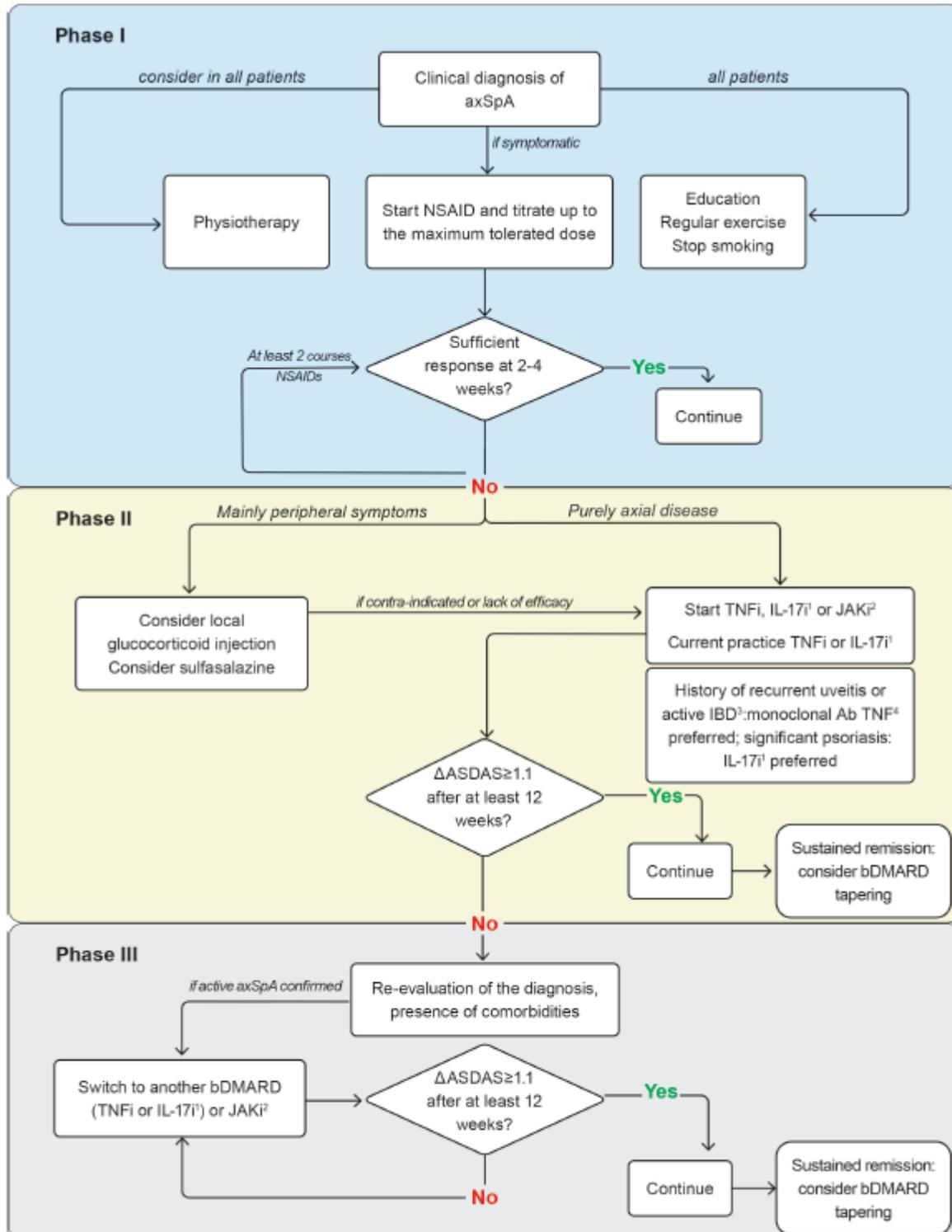


Figure 1 Algorithm based on the ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis (axSpA). Ab, antibody; ASAS, Assessment of SpondyloArthritis International Society; ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; bDMARD, biological disease-modifying antirheumatic drug; IBD, inflammatory bowel disease; IL-17i, interleukin-17 inhibitors; JAKi, Janus kinase inhibitors; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; TNFi, tumour necrosis factor inhibitors.

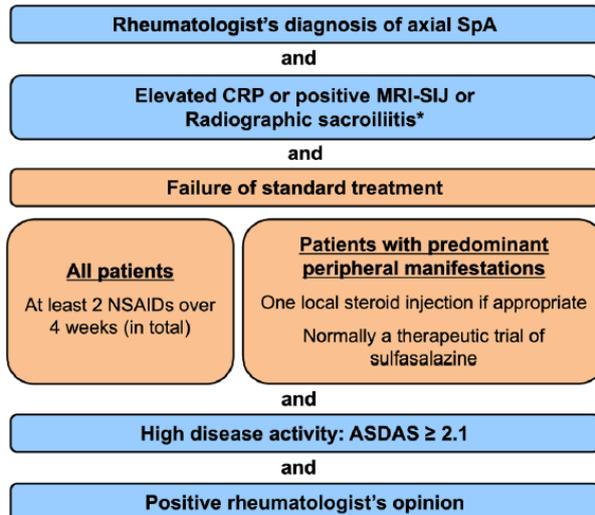


Figure 2 ASAS-EULAR recommendations for the treatment of patients with axial SpA with b/tsDMARDs. *Radiographic sacroiliitis is mandatory for drugs only approved in case of its presence; at the moment of the formulation of the recommendations: infliximab and JAKi. ASAS, Assessment of SpondyloArthritis international Society; ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; bDMARD, biological disease-modifying antirheumatic drug; CRP, C reactive protein; JAKi, Janus kinase inhibitors; MRI-SIJ, MRI of the sacroiliac joints; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; SpA, spondyloarthritis; tsDMARD, targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug.

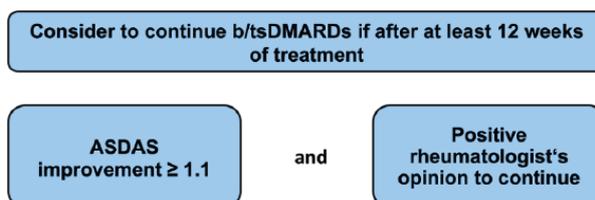


Figure 3 ASAS-EULAR recommendations for the continuation of b/tsDMARDs. ASAS, Assessment of SpondyloArthritis international Society; ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; bDMARD, biological disease-modifying antirheumatic drug; tsDMARD, targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug.

Referenzen

- 7 Landewé R, Braun J, Deodhar A, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:39–47.
- 13 Webers C, Ortolan A, Sepriano A. Efficacy and safety of biological DMARDs: a systematic literature review Informing the 2022 update of the ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis, 2022.
- 14 Ortolan A, Webers C, Sepriano A. Efficacy and safety of non-pharmacological and pharmacological non-biological interventions: a systematic literature review Informing the 2022 update of the ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis, 2022.
- 18 Sepriano A, Regel A, van der Heijde D, 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:e000396.
- 19 Regel A, Sepriano A, Baraliakos X, et al. Efficacy and safety of non-pharmacological and non-biological pharmacological treatment: a systematic literature review Informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *RMD Open* 2017;3:e000397.
- 40 Machado P, Landewé R, Lie E, et al. Ankylosing spondylitis disease activity score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis* 2011;70:47–53.

- 71 Whittle SL, Colebatch AN, Buchbinder R, et al. Multinational evidence-based recommendations for pain management by pharmacotherapy in inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3E initiative. *Rheumatology* 2012;51:1416–25.
- 72 Geenen R, Overman CL, Christensen R. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:797–807.
- 73 Maugars Y, Mathis C, Vilon P, et al. Corticosteroid injection of the sacroiliac joint in patients with seronegative spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1992;35:564–8.
- 74 Luukkainen R, Nissilä M, Asikainen E, et al. Periarticular corticosteroid treatment of the sacroiliac joint in patients with seronegative spondylarthropathy. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:88–90.
- 75 Haibel H, Fendler C, Listing J, et al. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:243–6.
- 76 Mishra D, Dhir V, Naidu GSRSNK, et al. Efficacy of a step-down regimen of oral prednisolone in axial spondyloarthritis: result of a double-blind randomized controlled trial (COBRA-AS study). *Rheumatology* 2021;60:1932–41.
- 77 Chen J, Lin S, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. In: *The Cochrane database of systematic reviews*, 2014: CD004800.
- 78 Chen J, Veras MM, Liu C. Methotrexate for ankylosing spondylitis. In: *The Cochrane database of systematic reviews*, 2013: CD004524.
- 79 Haibel H, Brandt HC, Song IH, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:419–21.
- 80 López-Medina C, Dougados M, Collantes-Estévez E, et al. Adherence to recommendations for the use of anti-tumour necrosis factor and its impact over 5 years of follow-up in axial spondyloarthritis. *Rheumatology* 2018;57:880–90.
- 81 Arends S, Brouwer E, van der Veer E, et al. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R94.
- 82 Grintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, et al. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2002–8.
- 83 Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES, et al. MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1276–81.
- 84 Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomized placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis* 2013;72:815–22.
- 85 Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, 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;66:2091–102.
- 86 Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:2702–12.
- 87 Ciurea A, Kissling S, Bürki K, et al. Current differentiation between radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis is of limited benefit for prediction of important clinical outcomes: data from a large, prospective, observational cohort. *RMD Open* 2022;8:e002067.
- 88 Rinvoq (upadacitinib). Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/rinvoq-epar-medicine-overview_en-0.pdf [Accessed 29 Sep 2022].
- 89 Dougados M, Simon P, Braun J, et al. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:249–51.
- 90 Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, et al. Selecting patients with ankylosing spondylitis for TNF inhibitor therapy: comparison of ASDAS and BASDAI eligibility criteria. *Rheumatology* 2012;51:1479–83.
- 91 Vastesaeger N, Cruyssen BV, Mulero J, et al. ASDAS high disease activity versus BASDAI elevation in patients with ankylosing spondylitis as selection criterion for anti-TNF therapy. *Reumatol Clin* 2014;10:204–9.
- 92 Marona J, Sepriano A, Rodrigues-Manica S, et al. Eligibility criteria for biologic disease-modifying antirheumatic drugs in axial spondyloarthritis: going beyond BASDAI. *RMD Open* 2020;6:e001145.
- 93 van der Heijde D, Gensler LS, Deodhar A, et al. Dual neutralisation of interleukin-17A and interleukin-17F with bimekizumab in patients with active ankylosing spondylitis: results from a 48-week phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis* 2020;79:595–604.
- 94 Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2022;386:316–26.
- 95 Charles-Schoeman C, Fleischmann R, Davignon J, et al. Potential mechanisms leading to the abnormal lipid profile in patients with rheumatoid arthritis versus healthy volunteers and reversal by tofacitinib. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:616–25.

- 96 Charles-Schoeman C, Gonzalez-Gay MA, Kaplan I, et al. Effects of tofacitinib and other DMARDs on lipid profiles in rheumatoid arthritis: implications for the rheumatologist. *Semin Arthritis Rheum* 2016;46:71–80.
- 97 van der Heijde D, Song I-H, Pangan AL, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;394:2108–17.
- 98 Deodhar A, Sliwinska-Stanczyk P, Xu H, et al. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2021;80:1004–13.
- 99 Deodhar A, van der Heijde D, Sieper J, et al. Safety and efficacy of Upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis and an inadequate response to nonsteroidal antiinflammatory drug therapy: one-year results of a double-blind, placebo-controlled study and open-label extension. *Arthritis Rheumatol* 2022;74:70–80.
- 100 van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:508–19.
- 128 Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis* 2011;70:157–63.
- 129 Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, et al. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomized phase III measure 1 study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1070–7.
- 130 Sieper J, Deodhar A, Marzo-Ortega H, et al. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naïve and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the measure 2 study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:571–92.
- 131 Pavelka K, Kivitz A, Dokoupilova E, et al. Efficacy, safety, and tolerability of secukinumab in patients with active ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind phase 3 study, measure 3. *Arthritis Res Ther* 2017;19:285.
- 132 Kivitz AJ, Wagner U, Dokoupilova E, et al. Efficacy and Safety of Secukinumab 150 mg with and Without Loading Regimen in Ankylosing Spondylitis: 104-week Results from MEASURE 4 Study. *Rheumatol Ther* 2018;5:447–62.
- 133 van der Heijde D, Cheng-Chung Wei J, Dougados M, et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:2441–51.
- 134 Deodhar A, Poddubnyy D, Pacheco-Tena C, et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:599–611.

Truong SL et al., 2022 [18].

Australian Consensus Statements for the Assessment and Management of Non-radiographic Axial Spondyloarthritis

Zielsetzung/Fragestellung

To update and expand the 2014 consensus statement on the investigation and management of non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: unklar (Patientenvertretungen wurden anscheinend als Reviewer, allerdings nicht aktiv in die Entwicklung der Leitlinie eingebunden);
- Interessenkonflikte dargelegt; finanzielle Unabhängigkeit: trifft nicht zu (This work was supported by an unrestricted grants from Novartis, UCB Pharma, Janssen, and Pfizer.);
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;

- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: unklar.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE and Cochrane Library databases from September 1, 2013 until November 1, 2020

LoE / GoR

- GRADE

Empfehlungen

EXERCISE AND PHYSIOTHERAPY

Physiotherapy may be useful in the management of nr-axSpA. (LoE /GoR: very low / strong)

Physiotherapy (physical therapy) is a low-risk intervention that addresses multiple causes of back pain, including NSBP, which can occur secondary to, or as a mimic of, nr-axSpA. Evidence for physiotherapy in nr-axSpA is very limited, and was rated very low quality using the GRADE method. We did not identify any standardized program or reproduced results in axSpA.

An observational cohort of 50% nr-axSpA recorded slight improvement in disease activity and mobility outcomes after 6 months of core and spinal exercises and brief exertion compared to baseline, but not compared to controls [90]. A trial of non-controlled physiotherapy in the DESIR cohort of axSpA found a small improvement in BASFI but not other outcome measures [91].

A 2019 Cochrane review of exercise and physiotherapy for AS found that it probably slightly improves function and patient-reported disease activity and may reduce pain, with no evidence it helps fatigue [92].

USE OF CONVENTIONAL MEDICATION/PHARMACOTHERAPY

There is no role for conventional synthetic DMARDs in the management of axial manifestations in nr-axSpA. (LoE /GoR: very low / strong)

There is no evidence base to support the use of conventional synthetic DMARDs to treat axial symptoms in axSpA. A placebo-controlled RCT of sulfasalazine for 230 people with AS found no benefit for axial symptoms, while a small RCT of 67 subjects with AS reported small but significant improvements in outcomes (ASDAS, BASDAI, BASMI) [93, 94]. Multiple observational axSpA and AS studies have not found benefit for axial symptoms [95–97].

Observational data from the control arm of an etanercept AS trial reported the sulfasalazine arm achieving ASAS40 33% and ASAS20 52%, but little improvement in objective measures [98]. As this result occurred in an AS trial with no comparison to placebo to remove confounding disease activity fluctuation, this is very low quality evidence. A 2014 Cochrane review found no significant benefit of SSZ for axial symptoms in AS [99].

A very low quality study of axSpA reported superior TNF inhibitor retention in people taking conventional DMARDs, although the higher rate of peripheral arthritis in the DMARD group confounds this result [100].

Sulfasalazine can be considered for those with peripheral manifestations in nr-axSpA. (LoE /GoR: very low / conditional)

Conventional DMARDs are widely used for peripheral arthritis in nr-axSpA and are presumed to have efficacy based on their use in other forms of SpA. We found no interventional study of nr-axSpA that reports peripheral arthritis as an outcome. An AS RCT reported improvements in patient and physician global assessment on sulfasalazine, and an observational study reported an improvement in peripheral pain score [97, 98]. Neither study found a clinically significant improvement in swollen or tender joint count or CRP. Use of sulfasalazine to treat peripheral arthritis in spondyloarthritis is common but lacks high-quality evidence [101, 102].

We leave our 2014 recommendation unchanged as a low-risk and low-cost initial treatment option for peripheral arthritis.

Sacroiliac corticosteroid injections may have a limited role in the treatment of nr-axSpA. (LoE /GoR: very low / conditional)

Systemic corticosteroids have no definite role in the treatment of nr-axSpA. (LoE /GoR: very low / conditional)

We found no trials that investigate the use of corticosteroids in nr-axSpA. Sacroiliac corticosteroid injections are an established practice in axSpA with little evidence while systemic corticosteroids have inconsistent results.

A single study reports response to corticosteroid injection of the sacroiliac joints for MRI sacroiliitis (52% AS, 48% nr-axSpA) [108]. VAS pain scores halved, which was twice the improvement seen in the active control group of peri-articular injection.

Two small double-blind placebo-controlled RCTs have examined treating axSpA with high-dose oral prednisone. One describes the inconsistent finding of an improvement in BASDAI50 but not ASAS20 or ASAS40 in 32 subjects taking 60 mg prednisone weaned over 18 weeks [109].

The second reports mild-to-moderate improvement in BASDAI (2.4 points) and ASDAS (1.6 points) from 50 mg but not 20 mg prednisone after 2 weeks [110]. A small improvement was seen following intramuscular triamcinolone, where ASDAS fell by 1.4 points in an open, uncontrolled trial of AS and PsA with axial disease [111].

Systemic corticosteroids do not have consistent evidence of benefit. Safer and more efficacious alternatives are available, leaving no clear role in the treatment of axial symptoms. Sacroiliac corticosteroid injections can possibly be considered for acute management of axSpA associated sacroiliitis, however their duration of action is limited.

USE OF BDMARDS

TNF and IL-17 inhibitors are efficacious in the treatment of nr-axSpA. (LoE /GoR: high / strong)

The efficacy of TNF inhibitors for the axial symptoms of nr-axSpA has been demonstrated by four large placebo-controlled RCTs of individuals meeting either the clinical or imaging arms of the ASAS classification criteria [112–115]. Trials of anti-TNF in nr-axSpA demonstrated good ASAS40 responses, ranging from 32 to 57%. AxSpA-associated acute anterior uveitis also responded well to certolizumab in a single open-label trial where uveitis flares fell by 87% [116]. Uveitis flares on etanercept are believed to be more common than on other TNF inhibitors [117]. TNF blockade is also recognized to provide significant improvements in enthesitis in AxSpA, with uncommon adverse events such as serious infection or injection site reaction [118]. They are also an established treatment for psoriasis and IBD, favoring its use when these comorbidities are present.

The efficacy of IL-17 inhibitors for axial symptoms of nr-axSpA has been demonstrated by two large placebo-controlled RCTs with ASAS40 responses of 35–42% [119, 120]. Their efficacy has not been directly compared to TNF inhibitors in nr-axSpA, while their serious adverse event rate is similar [121]. IL-17 blockade is highly effective for psoriasis and has a small but significant effect on enthesitis in AS, but does not improve IBD and has no evidence for treatment of anterior uveitis [122, 123]. Large trials of the IL-23 inhibitor ustekinumab for nr-axSpA and AS found no benefit compared to placebo [124].

High disease activity is more likely to respond to TNF inhibition. This is most evident when measures of disease activity are combined. ASDAS-CRP, which scores symptoms and CRP, is highly predictive of response to TNF inhibitors in nr-axSpA RCTs, while the value of the symptom-only score BASDAI has mixed results [125–128]. The combination of an ASAS-positive MRI and elevated CRP appears to have some predictive value—two secondary analyses of RCTs observed a modestly higher treatment response [125, 129].

Elevated CRP alone appears to have low-to-moderate predictive value for treatment response, while MRI sacroiliitis alone does not have definite predictive value. In two nr-axSpA RCTs, elevated CRP predicted a two-fold increase in treatment response, whereas another RCT found only a very small difference (OR 1.04) [112, 125, 126]. MRI sacroiliitis at baseline was compared to treatment response in four nraxSpA RCTs. Three found no predictive effect and one a very small effect (OR 1.02) [112, 125, 126, 130].

Other investigations for predictors of TNF inhibitor response, including fibromyalgia, HLA-B27, age, obesity, and smoking have had negative or inconclusive results. Comorbid fibromyalgia does not significantly change the improvement in disease activity scores, although it does increase their baseline values [33, 34]. HLA-B27's predictive value has highly inconsistent reports from three nr-axSpA RCTs and one axSpA RCT [112, 125, 126, 130]. Half found predictive value of moderate size and half found no value. Age at TNF commencement and gender have wide estimates of effect, ranging from no association to moderate or large effect sizes [112, 125, 126, 130–134]. Two very large longitudinal axSpA cohorts compared smoking to treatment response—one found a large detrimental effect and the other no difference [135, 136]. No interventional studies directly assess whether obesity influences response to TNF inhibitors in nr-axSpA, a phenomenon observed in axSpA and SpA [134, 137]. No difference was observed between the > 70 kg and < 70 kg groups in the ABILITY-1 nr-axSpA RCT [112].

Referenzen

Referenzen

33. Molto´ A, Etcheto A, Gossec L, Boudersa N, Claudepierre P, Roux N, et al. Evaluation of the impact of concomitant fibromyalgia on TNF alpha blockers' effectiveness in axial spondyloarthritis: results of a prospective, multicentre study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(4):533–40.
34. Macfarlane GJ, MacDonald RIR, Pathan E, Siebert S, Gaffney K, Choy E, et al. Influence of co-morbid fibromyalgia on disease activity measures and response to tumour necrosis factor inhibitors in axial spondyloarthritis: results from a UK national register. *Rheumatol Oxf Engl.* 2018;57(11):1982–90.
90. Levitova A, Hulejova H, Spiritovic M, Pavelka K, Senolt L, Husakova M. Clinical improvement and reduction in serum calprotectin levels after an intensive exercise programme for patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1): 275.
91. Escalas C, Dalichampt M, Dougados M, Poiraudou S. Evaluation of physiotherapy in a prospective cohort of early axial spondyloarthritis. Data from the DESIR cohort. *Jt Bone Spine.* 2016;83(2):185–90.
92. Regnaud J, Davergne T, Palazzo C, Roren A, Rannou F, Boutron I, et al. Exercise programmes for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011321.pub2>.
93. Braun J, Zochling J, Baraliakos X, Alten R, Burmester G, Grasedyck K, et al. Efficacy of sulfasalazine in patients with inflammatory back pain due to undifferentiated spondyloarthritis and early ankylosing spondylitis: a multicentre randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(9):1147–53.
94. Sharma SK, Kadiyala V, Naidu G, Dhir V. A randomized controlled trial to study the efficacy of sulfasalazine for axial disease in ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(1):308–14.
95. Hernandez-Breijo B, Plasencia-Rodríguez C, Navarro-Compán V, Martínez-Feito A, Jochems A, Kneepkens EL, et al. Association between concomitant csDMARDs and clinical response to TNF inhibitors in overweight patients with axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2019;21(1):66.
96. Ganapati A, Gowri M, Antonisamy B, Danda D. Combination of methotrexate and sulfasalazine is an efficacious option for axial spondyloarthritis in a resource-limited, real-world clinical setting: a prospective cohort study. *Clin Rheumatol.* 2020;40(5):1871–9.
97. Fagerli KM, van der Heijde D, Heiberg MS, Wierød A, Kalstad S, Rødevand E, et al. Is there a role for sulphasalazine in axial spondyloarthritis in the era of TNF inhibition? Data from the NOR-DMARD longitudinal observational study. *Rheumatol Oxf Engl.* 2014;53(6):1087–94.
98. Braun J, van der Horst-Bruinsma I, Huang F, Burgos-Vargas R, Vlahos B, Koenig A, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum.* 2011;63(6): 1543–51.
99. Chen J, Lin S, Liu C. Sulfasalazine for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004800.pub3>.
100. Nissen MJ, Ciurea A, Bernhard J, Tamborrini G, Mueller R, Weiss B, et al. The effect of comedication with a conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug on drug retention and clinical effectiveness of anti-tumor necrosis factor therapy in patients with axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(9):2141–50.
101. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Kaloudi O, Bertoni M, Cassara` E. Psoriatic arthritis: a systematic review: PsA review. *Int J Rheum Dis.* 2010;13(4):300–17.
102. Dressler C, Eisert L, Pham PA, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments in psoriatic arthritis: a systematic review, meta-analysis and GRADE evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(7): 1249–60.
108. Althoff C, Bollow M, Feist E, Marticorena-Garcia S, Eshed I, Diekhoff T, et al. CT-guided corticosteroid injection of the sacroiliac joints: quality assurance and standardized prospective evaluation of long-term effectiveness over six months. *Clin Rheumatol.* 2015;34(6):1079–84.
109. Mishra D, Dhir V, Naidu GSRSNK, Khullar A, Kumar V, Sharma S, et al. Efficacy of a step-down regimen of oral prednisolone in axial spondyloarthritis: result of a double-blind randomized controlled trial (COBRA-AS Study). *Rheumatol Oxf Engl.* 2021;60(4):1932–41.
110. Haibel H, Fendler C, Listing J, Callhoff J, Braun J, Sieper J. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):243–6.
111. Haroon M, Ahmad M, Baig MN, Mason O, Rice J, FitzGerald O. Inflammatory back pain in psoriatic arthritis is significantly more responsive to corticosteroids compared to back pain in ankylosing spondylitis: a prospective, open-labelled, controlled pilot study. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):73.
112. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease P, Maksymowych W, Brown M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomized placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):815–22.
113. Deodhar A, Gensler L, Kay J, Maksymowych W, Haroon N, Landewe´ R, et al. A fifty-two-week, randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol in nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(7):1101–11.

114. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych W, Citera G, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(8):2091–102.
115. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Maksymowych W, Scott B, Boice J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(10):2702–12.
116. van der Horst-Bruinsma I, van Bentum R, Verbraak FD, Rath T, Rosenbaum JT, Misterska-Skora M, et al. The impact of certolizumab pegol treatment on the incidence of anterior uveitis flares in patients with axial spondyloarthritis: 48-week interim results from C-VIEW. *RMD Open.* 2020;6(1):e001161.
117. Nicolela Susanna F, Pavesio C. A review of ocular adverse events of biological anti-TNF drugs. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2020;10(1):11.
118. Baraliakos X, Witte T, De Clerck L, Frediani B, Collantes-Estevez E, Katsifis G, et al. Effectiveness and safety of 12-month certolizumab pegol treatment for axial spondyloarthritis in real-world clinical practice in Europe. *Rheumatol Oxf Engl.* 2021;60(1):113–24.
119. Deodhar A, Blanco R, Dokoupilova E, Hall S, Kameda H, Kivitz A, et al. Secukinumab improves signs and symptoms of non-radiographic axial spondyloarthritis: primary results of a randomized controlled phase III study. *Arthritis Rheumatol.* 2021;73(1):110–20.
120. Deodhar A, van der Heijde D, Gensler L, Kim T, Maksymowych W, Østergaard M, et al. Ixekizumab for patients with non-radiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10217): 53–64.
121. Li X, Andersen KM, Chang H-Y, Curtis JR, Alexander GC. Comparative risk of serious infections among real-world users of biologics for psoriasis or psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(2): 285–91.
122. Secukinumab provides sustained improvement of enthesitis in patients with ankylosing spondylitis: pooled analysis of four pivotal phase 3 studies. *J Rheuma.* 2021;48(8):1251–58.
123. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W, Higgins PDR, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut.* 2012;61(12): 1693–700.
124. Deodhar A, Gensler L, Sieper J, Clark M, Calderon C, Wang Y, et al. Three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(2): 258–70.
125. Brown M, Bird P, Robinson P, Mease P, Bosch F, Surian C, et al. Evaluation of the effect of baseline MRI sacroiliitis and C reactive protein status on etanercept treatment response in non-radiographic axial spondyloarthritis: a post hoc analysis of the EMBARK study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(7): 1091–3.
126. Sieper J, Landewe R, Magrey M, Anderson JK, Zhong S, Wang X, et al. Predictors of remission in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis receiving open-label adalimumab in the ABILITY-3 study. *RMD Open.* 2019;5(1): e000917.
127. van der Heijde D, Deodhar A, Fleischmann R, Mease PJ, Rudwaleit M, Nurminen T, et al. Early disease activity or clinical response as predictors of long-term outcomes with certolizumab pegol in axial spondyloarthritis or psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res.* 2017;69(7):1030–9.
128. Tam HKJ, Nash P, Robinson PC. The effect of etanercept in nonradiographic axial spondyloarthritis by stratified C-reactive protein levels. *ACR Open Rheumatol.* 2021;3(10):699–706.
129. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych W, Lambert R, Chen S, Hojnik M, et al. Clinical and MRI remission in patients with nonradiographic axial spondyloarthritis who received long-term open-label adalimumab treatment: 3-year results of the ABILITY-1 trial. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1): 61.
130. Sieper J, Rudwaleit M, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Myasoutova L, Park S, et al. Partial remission in ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis in treatment with infliximab plus naproxen or naproxen alone: associations between partial remission and baseline disease characteristics. *Rheumatol Oxf Engl.* 2016;55(11):1946–53.
131. Alazmi M, Sari I, Krishnan B, Inman RD, Haroon N. Profiling response to tumor necrosis factor inhibitor treatment in axial spondyloarthritis. *Arthritis Care Res.* 2018;70(9):1393–9.
132. Neuenschwander R, Hebeisen M, Micheroli R, Burki 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.
133. Yahya F, Gaffney K, Hamilton L, Lonsdale E, Leeder J, Brooksby A, et al. Tumour necrosis factor inhibitor survival and predictors of response in axial spondyloarthritis-findings from a United Kingdom cohort. *Rheumatol Oxf Engl.* 2018;57(4):619–24.
134. Gremese E, Bernardi S, Bonazza S, Nowik M, Peluso G, Massara A, et al. Body weight, gender and response to TNF- α blockers in axial spondyloarthritis. *Rheumatol Oxf Engl.* 2014;53(5):875–81.
135. Ciurea A, Scherer A, Weber U, Exer P, Bernhard J, Tamborrini G, et al. Impaired response to treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors in smokers with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):532–9.

136. Zhao SS, Yoshida K, Jones GT, Hughes DM, Tedeschi SK, Lyu H, et al. Impact of smoking in response to tumor necrosis factor inhibitors in axial spondyloarthritis: methodologic considerations for longitudinal observational studies. *Arthritis Care Res.* 2020;72(4):591–9.

137. Micheroli R, Hebeisen M, Wildi LM, Exer P, Tamborrini G, Bernhard J, et al. Impact of obesity on the response to tumor necrosis factor inhibitors in axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1): 164.

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), 2019 [3,4].

S3-Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen

Zielsetzung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE

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

GoR

Tabelle 1: Grad der Empfehlung, ABO-Schema

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

direkt anwendbare klinische Studien von guter Qualität nicht vorhanden oder nicht verfügbar sind.

Empfehlungen

Medikamentöse Therapie

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

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

(Empfehlungsgrad A, Evidenz 1++)

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

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

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

(Empfehlungsgrad B, Evidenz 1)

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

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

(Empfehlungsgrad B, Evidenz 1+ / 2b)

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

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

(Empfehlungsgrad A, Evidenz 1++)

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

(Empfehlungsgrad B, Evidenz 2b)

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

8-22 Bei nicht-ausreichender Wirksamkeit eines Biologikums und bestehender hoher entzündlicher Krankheitsaktivität sollte der Wechsel auf ein weiteres Biologikum erfolgen.
(Empfehlungsgrad B, Evidenz 2)

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

(Empfehlungsgrad B, Evidenz 2)

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

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

(Empfehlungsgrad B, Evidenz 1)

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

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

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

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

Glukokortikoide

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

(Empfehlungsgrad 0, Evidenz 4)

Invasive Therapie

Injektionen

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

(Empfehlungsgrad 0, Evidenz 1)

Die Empfehlung bezüglich der Enthesitis basiert auf einer einzigen kontrollierten Studie, in der eine Glukokortikoidinjektion gegenüber einer Injektion mit einem TNFi verglichen wird. Randomisierte Studie mit einem Vergleich Glukokortikoidinjektion versus Placebo fehlen. Daher wird der Empfehlungsgrad von „A“ auf „0“ herabgestuft.

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

(Empfehlungsgrad 0, Evidenz 4)

152. van der Heijde D, Revicki DA, Gooch KL, Wong RL, Kupper H, Harnam N, et al. Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2009;11(4):R124.

247. Weber U, Zubler V, Pedersen SJ, Rufibach K, Lambert RGW, Chan SM, et al. Development and validation of a magnetic resonance imaging reference criterion for defining a positive sacroiliac joint magnetic resonance imaging finding in spondyloarthritis. *Arthritis Care Res* 2013;65(6):977-985.

252. Pedersen SJ, Poddubnyy D, Sørensen IJ, Loft AG, Hindrup JS, Thamsborg G, et al. Course of magnetic resonance imaging-detected inflammation and structural lesions in the sacroiliac joints of patients in the randomized, double-blind, placebo-controlled Danish multicenter study of adalimumab in spondyloarthritis, as assessed by the Berlin and Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Methods. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(2):418-429.

253. Baraliakos X, Landewé R, Hermann KG, Listing J, Golder W, Brandt J, et al. Inflammation in ankylosing spondylitis: a systematic description of the extent and frequency of acute spinal changes using magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis* 2005;64:730-734.

254. Rennie WJ, Dhillon SS, Conner-Spady B, Maksymowych WP, Lambert RGW. Magnetic resonance imaging assessment of spinal inflammation in ankylosing spondylitis: standard clinical protocols may omit inflammatory lesions in thoracic vertebrae. *Arthritis Rheum* 2009;61(9):1187-1193.

255. Appel H, Loddenkemper C, Grozdanovic Z, Ebhardt H, Dreimann M, Hempfing A, et al. Correlation of histopathological findings and magnetic resonance imaging in the spine of patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R143.

256. Jevtic V, Kos-Golja M, Rozman B, McCall I. Marginal erosive discovertebral “Romanus” lesions in ankylosing spondylitis demonstrated by contrast enhanced Gd-DTPA magnetic resonance imaging. *Skeletal Radiol* 2000;29:27-33.

257. Romanus R, Yden S. Destructive and ossifying spondylitic changes in rheumatoid ankylosing spondylitis (pelvo-spondylitis ossificans). *Acta Orthop Scand* 1952;22:88-99.

258. Bennett AN, Rehman A, Hensor EMA, Marzo-Ortega H, Emery P, McGonagle D. Evaluation of the diagnostic utility of spinal magnetic resonance imaging in axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60(5):1331-1341.

259. Kenny JB, Hughes PL, Whitehouse GH. Discovertebral destruction in ankylosing spondylitis: the role of computed tomography and magnetic resonance imaging. *Br J Radiol* 1990;63(750):448-455.

260. Kabasakal Y, Garrett SL, Calin A. The epidemiology of spondylodiscitis in ankylosing spondylitis – a controlled study. *Br J Rheumatol* 1996;35(7):660-663.

261. Bennett AN, Rehman A, Hensor EMA, Marzo-Ortega H, Emery P, McGonagle D. The fatty Romanus lesion: a non-inflammatory spinal MRI lesion specific for axial spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis* 2010;69(5):891-894.

262. Braun J, Baraliakos X, Golder W, Hermann KG, Listing J, Brandt J, et al. Analysing chronic spinal changes in ankylosing spondylitis: a systematic comparison of conventional x rays with magnetic resonance imaging using established and new scoring systems. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1046-1055.

263. Braun J, Baraliakos X, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with Infliximab. *Arthritis Rheum* 2003;48(4):1126-1136.

264. van der Heijde D, Landewé R, Hermann KG, Rudwaleit M, Østergaard M, Osstveen A, et al. Is there a preferred method for scoring activity of the spine by magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis? *J Rheumatol* 2007;34(4):871-873.

265. Maksymowych WP, Inman RD, Salonen D, Dhillon SS, Williams M, Stone M, et al. Spondyloarthritis research consortium of Canada magnetic resonance imaging index for assessment of sacroiliac joint inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005;53(5):703-709.

266. Maksymowych WP, Dhillon SS, Park R, Salonen D, Inman RD, Lambert RGW. Validation of the spondyloarthritis research consortium of Canada magnetic resonance imaging spinal inflammation index: Is it necessary to score the entire spine? *Arthritis Rheum* 2007;57(3):501-507.
267. Lukas C, Braun J, van der Heijde D, Hermann KGA, Rudwaleit M, Østergaard M, et al. Scoring inflammatory activity of the spine by magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis: a multireader experiment. *J Rheumatol* 2007;34(4):862-870.
268. Treitl M, Korner M, Becker-Gaab C, Tryzna M, Rieger J, Pfeifer KJ, et al. Magnetic resonance imaging assessment of spinal inflammation in patients treated for ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2008;35(1):126-136.
269. Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, Igelmann M, Kalthoff L, Klink C, et al. The degree of spinal inflammation is similar in patients with axial spondylarthritis who report high or low levels of disease activity: a cohort study. *Ann Rheum Dis* 2012;71(7):1207-1211.
270. Madsen KB, Jurik AG. MRI grading method for active and chronic spinal changes in spondyloarthritis. *Clin Radiol* 2010;65(1):6-14.
271. Weber U, Zubler V, Zhao Z, Lambert RGW, Chan SM, Pedersen SJ, et al. Does spinal MRI add incremental diagnostic value to MRI of the sacroiliac joints alone in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis? *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):985-992.
272. Hermann KGA, Baraliakos X, van der Heijde D, Jurik AG, Landewé R, Marzo-Ortega H, et al. Descriptions of spinal MRI lesions and definition of a positive MRI of the spine in axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI study group. *Ann Rheum Dis* 2012;71(8):1278-1788.
273. Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES, Listing J, Braun J, Sieper J. MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(9):1276-1281.
274. Braun J, Landewé R, Hermann KGA, Han J, Yan S, Williamson P, et al. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with Infliximab. *Arthritis Rheum* 2006;54(5):1646-1652.
275. Baraliakos X, Brandt J, Listing J, Haibel H, Sörensen H, Rudwaleit M, et al. Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with Etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data. *Arthritis Rheum* 2005;53(6):856-863.
276. Baraliakos X, Davis J, Tsuji W, Braun J. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis before and after therapy with the tumor necrosis factor α receptor fusion protein Etanercept. *Arthritis Rheum* 52(4):1216-1223.
277. Sieper J, Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Haibel H, Rudwaleit M, et al. Persistent reduction of spinal inflammation as assessed by magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis after 2 yrs of treatment with the anti-tumour necrosis factor agent Infliximab. *Rheumatology* 2005;44:1525-1530.
278. Jarrett SJ, Sivera F, Cawkwell LS, Marzo-Ortega H, McGonagle D, Hensor E, et al. MRI and clinical findings in patients with ankylosing spondylitis eligible for anti-tumour necrosis factor therapy after a short course of etoricoxib. *Ann Rheum Dis* 2009;68(9):1466-1469.
279. Feydy A, Lavie-Brion MC, Gossec L, Lavie F, Guerini H, Nguyen C, et al. Comparative study of MRI and power Doppler ultrasonography of the heel in patients with spondylarthritis with and without heel pain and in controls. *Ann Rheum Dis* 2012;71(4):498-503.
280. Spadaro A, Iagnocco A, Baccano G, Ceccarelli F, Sabatini E, Valesini G. Sonographic-detected joint effusion compared with physical examination in the assessment of sacroiliac joints in spondylarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(10):1559-1563.
281. Ünlü E, Pamuk ÖN, Çakir N. *Color and duplex Doppler sonography to detect sacroiliitis and spinal inflammation in ankylosing spondylitis. Can this method reveal response to anti-tumor necrosis factor therapy?* *J Rheumatol* 2007;34(1):110-116.
282. Aydin SZ, Bas E, Basci O, Filippucci E, Wakefield RJ, Çelikel Ç, et al. Validation of ultrasound imaging for Achilles entheseal fibrocartilage in bovines and description of changes in humans with spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69(12): 2165-2168.
283. D'Agostino MA, Aegerter P, Bechara K, Salliot C, Judet O, Chimenti MS, et al. How to diagnose spondyloarthritis early? Accuracy of peripheral enthesitis detection by power Doppler ultrasonography. *Ann Rheum Dis* 2011;70(8):1433-1440.
380. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis* 2014;73:101-107.
387. Dougados M, Wood E, Combe B, Schaeffer T, Miceli-Richard C, Berenbaum F, et al. Evaluation of the nonsteroidal anti-inflammatory drug-sparing effect of etanercept in axial spondyloarthritis: results of

- the multicenter, randomized double-blind, placebo-controlled SPARSE study. *Arthritis Res Ther* 2014;16(6):481.
412. Callhoff J, Sieper J, Weiß A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):1241-1248.
421. Ren L, Luo R, Li J, Tang R, Zhu S, Wan L. Efficacy of antitumor necrosis factor(α) agents on patients with ankylosing spondylitis. *Am J Med Sci* 2013;346(6):455-461.
422. van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, Braun J, Borofsky M, Torre J, et al. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spine ankylosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1218-1221.
423. Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Elbaz M, Geher P, et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis* 2011;70(5):799-804.
424. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, et al. Efficacy of Adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 2008;58(7):1981-1991.
425. Song IH, Hermann KG, Haibel H, Althoff CE, Listing J, Burmester GR, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70(4):590-596.
426. Barkham N, Keen HI, Coates LC, O'Connor P, Hensor E, Fraser AD, et al. Clinical and imaging efficacy of Infliximab in HLA-B27-positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 2009;60(4):946-954.
427. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis* 2013;72(6):815-822.
428. Corbett M, Soares M, Jhuti G, Rice S, Spackman E, Sideris E, et al. Tumour necrosis factor- α inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2016;20(9).
435. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, Sieper J, Dijkmans BAC, Braun J, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2006;54(7):2136-2146.
436. van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, Kivitz AJ, Wong RL, Kupper H, et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):922-929.
437. Davis JC Jr, van der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (Etanercept) for treating ankylosing spondylitis. A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48(11): 3230-3236.
438. Davis JC, van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg D, et al. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann Rheum Dis* 2005;64(11):1557-1562.
439. Davis JC Jr, van der Heijde DM, Braun J, Dougados M, Clegg DO, Kivitz AJ, et al. Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(3):346-352.
440. Calin A, Dijkmans BAC, Emery P, Hakala M, Kalden J, Leirisalo-Repo M, et al. Outcomes of a multicentre randomised clinical trial of etanercept to treat ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1594-1600.
441. Dijkmans B, Emery P, Hakala M, Leirisalo-Repo M, Mola EM, Paolozzi L, et al. Etanercept in the longterm treatment of patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2009;36(6):1256-1264.
442. Martín-Mola E, Sieper J, Leirisalo-Repo M, Dijkmans BA, Vlahos B, Pedersen R, et al. Sustained efficacy and safety, including patient-reported outcomes, with etanercept treatment over 5 years in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(2):238-245.
443. van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, Geher P, van der Horst-Bruinsma I, Juanola X, et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1572-1577.
444. Dougados M, Combe B, Braun J, Landewé R, Sibilia J, Cantagrel A, et al. A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial of etanercept in adults with refractory heel enthesitis in spondyloarthritis: the HEEL trial. *Ann Rheum* 2010;69(8):1430-1435.
445. Navarro-Sarabia F, Fernández-Sueiro JL, Torre-Alonso JC, Gratacos J, Queiro R, Gonzalez C, et al. High-dose etanercept in ankylosing spondylitis: results of a 12-week randomized, double blind, controlled multicentre study (LOADET study). *Rheumatology* 2011;50(10):1828-1837.

446. Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, Burgos-Vargas R, Vlahos B, Koenig AS, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis. A randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 2011;63(6):1543-1551.
447. Inman RD, Davis JC Jr, van der Heijde D, Diekman L, Sieper J, Kim SJ, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008;58(11):3402-3412.
448. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al. Treatment of ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359(9313):1187-1193.
449. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Two year maintenance of efficacy and safety of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:229-234.
450. Braun J, Baraliakos X, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, et al. Persistent clinical response to the anti-TNF- α antibody infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 3 years. *Rheumatology* 2005;44:670-676.
451. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Fritz C, Alten R, Burmester G, et al. Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor α therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. *Ann Rheum Dis* 2008;67:340-345.
452. Baraliakos X, Listing J, Fritz C, Haibel H, Alten R, Burmester GR, et al. Persistent clinical efficacy and safety of infliximab in ankylosing spondylitis after 8 years – early clinical response predicts long-term outcome. *Rheumatology* 2011;50:1690-1699.
453. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis. Results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005;52(2):582-591.
454. Heldmann F, Brandt J, van der Horst-Bruinsma I, Landewé R, Sieper J, Burmester G, et al. The European Ankylosing Spondylitis Infliximab Cohort (EASIC): a European multicentre study for long term outcomes in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(4):672-680.
455. Bao C, Huang F, Khan MA, Fei K, Wu Z, Han C, et al. Safety and efficacy of golimumab in Chinese patients with active ankylosing spondylitis: 1-year results of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial.
456. Deodhar A, Reveille JD, Harrison DD, Kim L, Lo KH, Leu JH, et al. Safety and efficacy of golimumab administered intravenously in adults with ankylosing spondylitis: results through week 28 of the GO-ALIVE study. *J Rheumatol* 2018;45(3):341-348.
457. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(8):2091-2102.
458. Huang F, Gu J, Zhu P, Bao C, Xu J, Xu H, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: results of a randomised, controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73(3):587-594.
459. Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondylarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:39-47.

Ward MM et al., 2019 [20].

American College of Rheumatology (ACR)

Spondylitis Association of America (SAA)

Spondyloarthritis Research and Treatment Network (SPARTAN)

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

Zielsetzung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE

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

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

GoR

- A recommendation could be either in favour or against the proposed intervention and either strong or conditional.
- According to GRADE, a recommendation is categorized as strong if the panel is very confident that benefits of an intervention clearly outweigh the harms (or vice versa), that the quality of evidence is high, and that future research will likely not alter the conclusion. Strong recommendations can also be based on less evidence when there is substantial concern for risk of harm.
- Strong recommendations do not imply large clinical benefits from the intervention, but rather confidence in the evidence base.
- A conditional recommendation denotes uncertainty regarding the balance of benefits and harms, such as when the evidence quality is low or very low, or when the decision is sensitive to individual patient preferences, or when costs are expected to impact the

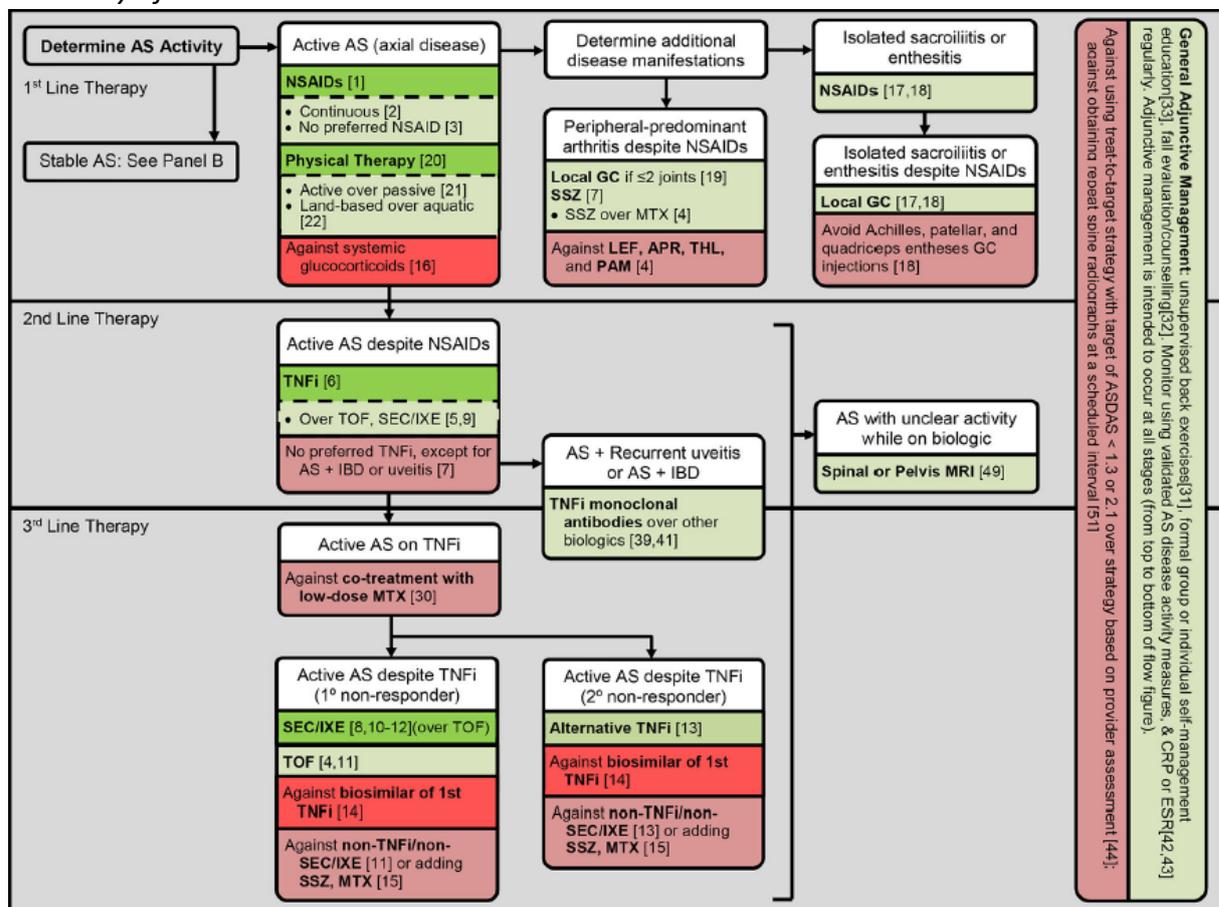
decision. Thus, conditional recommendations refer to decisions in which incorporation of patient preferences is a particularly essential element of decision making.

- Judgments are based on the experience of the clinician panel members in shared decision making with their patients, as well as the experience and perspectives of the two patient panel members.
- Following ACR policy, the cost of an intervention was not formally considered in developing recommendations.

Empfehlungen

Recommendations for adults with active AS

Summary of the main recommendations



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

(Level of evidence: Low to moderate)

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

Although a recent placebo-controlled trial of sulfasalazine demonstrated improvement in axial symptoms, and modest clinical and imaging responses were seen in a second trial, the preponderance of evidence indicates that sulfasalazine has little benefit for axial symptoms (14,15). Sulfasalazine may

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

In adults with active AS despite treatment with NSAIDs, we conditionally recommend treatment with TNFi over treatment with tofacitinib.

(Level of evidence: Very low)

In adults with active AS despite treatment with NSAIDs, we strongly recommend treatment with TNFi over no treatment with TNFi.

(Level of evidence: High)

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

(Level of evidence: Moderate)

The efficacy of TNFi in patients with active AS has been demonstrated in 24 randomized controlled trials, most of which were short-term (6 months or shorter) placebo-controlled studies. Improvements were shown in patient-reported outcomes, composite response criteria, and spine and sacroiliac inflammation on magnetic resonance imaging (MRI). The panel judged that the evidence justified a strong recommendation for use of TNFi in patients whose AS remained active despite treatment with NSAIDs. Indirect comparisons in network meta-analyses of clinical trials have not showed clinically meaningful differences in short-term efficacy among TNFi in the treatment of active AS. Direct comparisons among these medications are limited to a trial of ixeliximab versus its biosimilar, and a very small open-label trial of infliximab versus etanercept (22,23). The panel judged that the evidence did not support preference of 1 TNFi over any other for the typical patient.

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

(Level of evidence: High)

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

(Level of evidence: Very low)

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

(Level of evidence: Very low)

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

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

No studies have directly compared the risks and benefits of treatment alternatives in patients who have contraindications to treatment with TNFi. The panel favored treatment with secukinumab or ixekizumab over treatment with sulfasalazine or methotrexate based on a higher likelihood of benefit, but this

recommendation was conditional on the specific contraindication. If the contraindication to TNFi use was the presence of congestive heart failure or demyelinating disease, secukinumab or ixekizumab was preferred, since these medications have not been shown to worsen these conditions. If the contraindication to TNFi use was tuberculosis, other chronic infection, or a high risk of recurrent infections, sulfasalazine was preferred over secukinumab, ixekizumab, and tofacitinib. In these cases, efforts to mitigate the infections should be undertaken so that TNFi might safely be used. Treatment with rituximab, abatacept, ustekinumab, or IL-6 inhibitors is not recommended, even in patients with contraindications to TNFi, due to lack of effectiveness.

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

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

In adults with active AS despite treatment with the first TNFi used, we strongly recommend against switching to treatment with a biosimilar of the first TNFi. (Level of evidence: Very low)

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

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

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

We strongly recommend against treatment with systemic glucocorticoids. (Level of evidence: Very low)

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

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

In adults with stable axial disease and active peripheral arthritis despite treatment with NSAIDs, we conditionally recommend using treatment with locally administered parenteral glucocorticoids over no treatment with local glucocorticoids. (Level of evidence: Very low)

Recommendations for adults with active or stable AS

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

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

Recommendations for adults with active nonradiographic axial SpA

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

14. Khanna Sharma S, Kadiyala V, Naidu G, Dhir V. A randomized controlled trial to study the efficacy of sulfasalazine for axial disease in ankylosing spondylitis. *Int J Rheum Dis* 2018;21:308-314.
15. Song IH, Hermann KG, Haibel H, Althoff CE, Listing J, Burmester GR, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:590-596.
16. Altan L, Bingol U, Karakoc Y, Aydiner S, Yurtkuran M, Yurtkuran M. Clinical investigation of methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2001;30:255-259.
17. Roychowdhury B, Bintley-Bagot S, Bulgen DY, Thompson RN, Tunn EJ, Moots RJ. Is methotrexate effective in ankylosing spondylitis? *Rheumatology* 2002;41:1330-1332.
18. Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Vazquez-Del-Mercado M, Muñoz-Valle JF, Gamez-Nava JI. Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31:1568-1574.
19. Haibel H, Brandt HC, Song IH, Brandt A, Listing J, Rudwaleit M, et al. No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis: a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:419-421.
20. Van der Heijde D, Deodhar A, Wei JC, Drescher E, Fleishaker D, Hendriks T, et al. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1340-1347.
22. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1605–1612.
23. Giardina AR, Ferrante A, Ciccio F, Impastato R, Miceli MC, Principato A, et al. A 2-year comparative open label randomized study of efficacy and safety of etanercept and infliximab in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2010;30:1437-1440.
26. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W, Higgins PD, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut* 2012;61:1693–1700.
27. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2017;376:1723–1736.
28. Rudwaleit M, Van den Bosch F, Kron M, Kary S, Kupper H. Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R117.

29. Paccou J, Solau-Gervais E, Houvenagel E, Salleron J, Luraschi H, Philippe P, et al. Efficacy in current practice of switching between anti-tumour necrosis factor- α agents in spondyloarthropathies. *Rheumatology* 2011;50:714–720.

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

31. Souto A, Maneiro JR, Gomez-Reino JJ. Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of drug registries and health care databases. *Rheumatology* 2015;55:523-534.

32. Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K, Rodevand E, Kaufmann C, Mowinckel P, et al. The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor α drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study. *Arthritis Care Res* 2008;59:234-240.

Spanish Society of Rheumatology (SER), 2018 [16].

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

Zielsetzung

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

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- A literature search was carried out using the MEDLINE database (via PubMed), EMBASE (Elsevier), the Cochrane Library (Wiley Online Library), and Cinahl (EBSCOhost).
- The question regarding physiotherapy was researched in PEDro (Physiotherapy Evidence Database).
- Literature and database searches were limited to those studies published after the creation of ESPOGUIA 2009, i.e., from the beginning of 2008. These searches were completed at the end of 2014.

- [...] if the results proved to be poor or inconsequential, then a supplemental search by hand among the bibliography in the most relevant documents was conducted. Further material was included after consulting with investigators and reviewers. This helped identify those studies published since the initial search until the current guideline were created, 2015.

LoE

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

GoR

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

Tabelle 3: Grades of Recommendation

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

Empfehlungen

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

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

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

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

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

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

The latest SER Consensus also recommends biological therapy commencement in patients with Nr-axSpA when accompanied by high CRP and/or signs of inflammation in MRI (98). [5]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

56. Cinar M, Dinc A, Simsek I, Erdem H, Koc B, Pay S, et al. Evaluation of the short-term efficacy of NSAIDs on patients with active ankylosing spondylitis in daily practice: a 3-month, longitudinal, observational study. *Rheumatol Int* 2010;30(3):331-340.
57. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, Heldmann F, Wong RL, Kupper H, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum* 2008;58(7):1981-1991.
58. Lord PAC, Farragher TM, Lunt M, Watson KD, Symmons DP, Hyrich KL. Predictors of response to anti-TNF therapy in ankylosing spondylitis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology* 2010;49(3):563-570.
59. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor α blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004;63(6):665-670.
60. Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES, Listing J, Braun J, Sieper J. MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(9):1276-1281.
61. Weiss A, Song IH, Haibel H, Listing J, Sieper J. Good correlation between changes in objective and subjective signs of inflammation in patients with short- but not long duration of axial spondyloarthritis treated with tumor necrosis factor-blockers. *Arthritis Res Ther* 2014;16(1):R35.
62. Barkham N, Keen HI, Coates LC, O'Connor P, Hensor E, Fraser AD, et al. Clinical and imaging efficacy of infliximab in HLA-B27-Positive patients with magnetic resonance imaging-determined early sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 2009;60(4):946-954.
63. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):101-107.
70. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis* 2013;72(6):815-822.
75. Callhoff J, Sieper J, Weiss A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):1241-1248.
76. Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Maksymowych WP, Citera G, et al. Symptomatic efficacy of etanercept and its effects on objective signs of inflammation in early nonradiographic axial spondyloarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatol* 2014;66(8):2091-2102.
77. Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):39-47.
78. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Maksymowych WP, Scott BB, Boice JA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, 16-week study of subcutaneous golimumab in patients with active non-radiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(10):2702-2712.
79. Lekpa FK, Poulain C, Wendling D, Soubrier M, De Bandt M, Berthelot JM, et al. Is IL-6 an appropriate target to treat spondyloarthritis patients refractory to anti-TNF therapy? A multicentre retrospective observational study. *Arthritis Res Ther* 2012;14(2):R53.
89. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, Sieper J, Braun J. Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2014;73(4):710-715.
90. Haroon N, Inman RD, Learch TJ, Weisman MH, Lee M, Rahbar MH, et al. The impact of tumor necrosis factor α inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2013;65(10):2645-2654.
98. Gratacos J, Diaz Del Campo Fontecha P, Fernandez-Carballido C, Juanola Roura X, Linares Ferrando LF, de Miguel Mendieta E, et al. Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on the use of biological therapies in axial spondyloarthritis. *Reumatol Clin* 2018;14(6):320-333.
99. Arends S, Brouwer E, van der Veer E, Groen H, Leijmsa MK, Houtman PM, et al. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther* 2011;13(3):R94.
100. Fagerli KM, Lie E, Heiberg MS, Van Der Heijde DMFM, Kalstad S, Mikkelsen K, et al. Predictors of ASDAS major improvement in patients with ankylosing spondylitis receiving their first TNF inhibitor. Results from a longitudinal observational study. *Arthritis Rheum* 2011;63(10).

101. Glintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Dreyer L, Kristensen HL, Hetland ML. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69(11):2002-2008.
102. Maneiro JR, Souto A, Salgado E, Mera A, Gomez-Reino JJ. Predictors of response to TNF antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: systematic review and meta-analysis. *RMD open* 2015;1(1):e000017.
103. Gremese E, Bernardi S, Bonazza S, Nowik M, Peluso G, Massara A, et al. Body weight, gender and response to TNF-alpha blockers in axial spondyloarthritis. *Rheumatology* 2014;53(5):875-881.
104. Glintborg B, Hojgaard P, Lund Hetland M, Steen Krogh N, Kollerup G, Jensen J, et al. Impact of tobacco smoking on response to tumour necrosis factor-alpha inhibitor treatment in patients with ankylosing spondylitis: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Rheumatology* 2016;55(4):659-668.
106. Baraliakos X, Borah B, Braun J, Baeten D, Laurent D, Sieper J, et al. Long-term effects of secukinumab on MRI findings in relation to clinical efficacy in subjects with active ankylosing spondylitis: an observational study. *Ann Rheum Dis* 2016;75(2):408-412.
107. Maksymowych WP, Salonen D, Inman RD, Rahman P, Lambert RG. Low-dose infliximab (3 mg/kg) significantly reduces spinal inflammation on magnetic resonance imaging in patients with ankylosing spondylitis: a randomized placebo-controlled study. *J Rheumatol* 2010;37(8):1728-1734.
108. Song IH, Hermann K, Haibel H, Althoff CE, Listing J, Burmester G, et al. Effects of etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis on active inflammatory lesions as detected by whole-body MRI (ESTHER): a 48-week randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70(4):590-596.
109. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, Sieper J, Braun J. Radiographic progression in ankylosing spondylitis results after up to 8 years of infliximab treatment. *Arthritis Rheum* 2011;63(10).
110. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, Ostergaard M, Lambert RG. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis: evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum* 2009;60(1):93-102.
111. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2012;64(5):1388-1398.
120. Dadoun S, Geri G, Paternotte S, Dougados M, Gossec L. Switching between tumour necrosis factor blockers in spondyloarthritis: a retrospective monocentre study of 222 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(6):1010-1013.
121. Glintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Tarp U, Manilo N, Loft AG, et al. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor alpha inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis* 2013;72(7):1149-1155.
122. Gulyas K, Bodnar N, Nagy Z, Szamosi S, Horvath A, Vancsa A, et al. Real-life experience with switching TNF-alpha inhibitors in ankylosing spondylitis. *Eur J Health Economics* 2014;15 Suppl 1:S93-100.
123. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Rodevand E, Koldingsnes W, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis* 2011;70(1):157-163.
124. Pavelka K, Fojtíková M, Hejduk K. Efficacy of the first and subsequent courses of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis - Results from the Czech National Register ATTRA. *Reumatologia* 2012;50(4):294-306.
125. Rudwaleit M, van den Bosch F, Kron M, Kary S, Kupper H. Effectiveness and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis or psoriatic arthritis and history of anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Res Ther* 2010;12(3):R117.
126. Braun J, Baraliakos X, Kiltz U. Secukinumab (AIN457) in the treatment of ankylosing spondylitis. *Expert Opin Biol Ther* 2016;16(5):711-722.
129. Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Zink A, Alten R, Burmester G, et al. Clinical response to discontinuation of anti-TNF therapy in patients with ankylosing spondylitis after 3 years of continuous treatment with infliximab. *Arthritis Res Ther* 2005;7(3):R439-444.
130. Brandt J, Khariourov A, Listing J, Haibel H, Sorensen H, Grassnickel L, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003;48(6):1667-1675.
131. Deng X, Zhang J, Zhang J, Huang F. Thalidomide reduces recurrence of ankylosing spondylitis in patients following discontinuation of etanercept. *Rheumatol Int* 2013;33(6):1409-1413.
132. Haibel H, Heldmann F, Braun J, Listing J, Kupper H, Sieper J. Long-term efficacy of adalimumab after drug withdrawal and retreatment in patients with active non-radiographically evident axial spondyloarthritis who experience a flare. *Arthritis Rheum* 2013;65(8):2211-2213.
133. Song IH, Althoff CE, Haibel H, Hermann KG, Poddubnyy D, Listing J, et al. Frequency and duration of drug-free remission after 1 year of treatment with etanercept versus sulfasalazine in early axial spondyloarthritis: 2 year data of the ESTHER trial. *Ann Rheum Dis* 2012;71(7):1212-1215.
134. Borrás-Blasco J, Gracia-Perez A, Rosique-Robles JD, Castera ME, Abad FJ. Clinical and economic impact of the use of etanercept 25 mg once weekly in rheumatoid arthritis, psoriatic arthropathy and ankylosing spondylitis patients. *Expert Opin Biol Ther* 2014;14(2):145-150.
135. Cantini F, Niccoli L, Cassara E, Kaloudi O, Nannini C. Duration of remission after halving of the etanercept dose in patients with ankylosing spondylitis: A randomized, prospective, long-term, follow-up study. *Biologics* 2013;7:1-6.
136. De Stefano R, Frati E, De Quattro D, Menza L, Manganelli S. Low doses of etanercept can be effective to maintain remission in ankylosing spondylitis patients. *Clin Rheumatol* 2014;33(5):707-711.
137. Lee J, Noh JW, Hwang JW, Oh JM, Kim H, Ahn JK, et al. Extended dosing of etanercept 25 mg can be effective in patients with ankylosing spondylitis: a retrospective analysis. *Clin Rheumatol* 2010;29(10):1149-54.
138. Mörrck B, Pullerits R, Geijer M, Bremell T, Forsblad-D'Elia H. Infliximab dose reduction sustains the clinical treatment effect in active HLAB27 positive ankylosing spondylitis: A two-year pilot study. *Mediators Inflamm* 2013; doi: 10.1155/2013/289845.

139. Navarro-Compán V, Moreira V, Ariza-Ariza R, Hernández-Cruz B, Vargas-Lebrón C, Navarro-Sarabia F. Low doses of etanercept can be effective in ankylosing spondylitis patients who achieve remission of the disease. *Clin Rheumatol* 2011;30(7):993-996.
140. Paccou J, Baclé-Boutry MA, Solau-Gervais E, Bele-Philippe P, Flipo RM. Dosage adjustment of anti-tumor necrosis factor-alpha inhibitor in ankylosing spondylitis is effective in maintaining remission in clinical practice. *Journal Rheumatol* 2012;39(7):1418-1423.
141. Závada J, Uher M, Sisol K, Forejtová Š, Jarošova K, Mann H, et al. A tailored approach to reduce dose of anti-TNF drugs may be equally effective, but substantially less costly than standard dosing in patients with ankylosing spondylitis over 1 year: A propensity score-matched cohort study. *Ann Rheum Dis* 2016;75(1):96-102.
148. Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, Burgos-Vargas R, Vlahos B, Koenig AS, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 2011;63(6):1543-1551.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of 12, December 2022) am 12.12.2022

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Axial Spondyloarthritis] explode all trees
2	MeSH descriptor: [Spondylarthritis] this term only
3	(spondyloarthrit* OR spondylarthrit* OR spondyloarthropath* OR spondylarthropath*):ti,ab,kw
4	(ankylos* OR bechterew* OR bekhtere*):ti,ab,kw
5	(axSpA OR raxSpA OR nraxSpA OR "axial SpA"):ti,ab,kw
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Dec 2017 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 12.12.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	Axial Spondyloarthritis[mh]
2	"Spondylarthritis"[Mesh:NoExp]
3	spondyloarthrit*[tiab] OR spondylarthrit*[tiab] OR spondyloarthropath*[tiab] OR spondylarthropath*[tiab]
4	ankylos*[tiab] OR bechterew*[tiab] OR bekhtere*[tiab]
5	axSpA[tiab] OR raxSpA[tiab] OR nraxSpA[tiab] OR axial SpA[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta] OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab]

#	Suchfrage
	OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence)) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab]))) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))))
8	(#7) AND ("2017/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 12.12.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Axial Spondyloarthritis[mh]
2	"Spondylarthritis"[Mesh:NoExp]
3	spondyloarthrit*[tiab] OR spondylarthrit*[tiab] OR spondyloarthropath*[tiab] OR spondylarthropath*[tiab]
4	ankylos*[tiab] OR bechterew*[tiab] OR bekhterev*[tiab]
5	axSpA[tiab] OR raxSpA[tiab] OR nraxSpA[tiab] OR axial SpA[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2017/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 12.12.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Azadeh H, Alizadeh-Navaei R, Rezaieanesh A, Rajabinejad M.** Immune-related adverse events (irAEs) in ankylosing spondylitis (AS) patients treated with interleukin (IL)-17 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Inflammopharmacology* 2022;30(2):435-451.
2. **Cruz-Machado AR, Rodrigues-Manica S, Silva JL, Alho I, Coelho C, Duarte J, et al.** Effect of biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs targeting remission in axial spondyloarthritis: systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(11):3158-3171.
3. **Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh).** Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen; S3-Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 060-003. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019. [Zugriff: 12.12.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-003I_S3_Axiale-Spondyloarthritis-Morbus-Bechterew-Fruehformen-2019-10.pdf.
4. **Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh).** Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen; S3-Leitlinie, Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 060-003. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019. [Zugriff: 12.12.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-003m_S3_Axiale-Spondyloarthritis-Morbus-Bechterew-Fruehformen-2019-08.pdf.
5. **Gratacós J, Díaz Del Campo Fontecha P, Fernández-Carballido C, Juanola Roura X, Linares Ferrando LF, de Miguel Mendieta E, et al.** Recommendations by the Spanish Society of Rheumatology on the use of biological therapies in axial spondyloarthritis. *Reumatol Clin (Engl Ed)* 2018;14(6):320-333.
6. **He C, Xue C, Zhu G, Kang P.** Efficacy and safety of interleukin-17 inhibitors in the treatment of chronic rheumatic diseases: a combined and updated meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2021;46(4):895-906.
7. **Ho A, Younis I, Le QA.** Impact of biologics on health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Semin Arthritis Rheum* 2022;54:151996.
8. **Hu L, Man S, Ji X, Wang Y, Liu X, Zhang J, et al.** Risk of infections of biological and targeted drugs in patients with spondyloarthritis: meta-analysis of randomized clinical trials. *Chin Med J (Engl)* 2022;135(8):911-919.
9. **Katsevman GA, Mariscal G, Barrios C, Domenech-Fernández P, Ziembinski C, Bhatia S.** Efficacy and safety of anti-interleukin-17A monoclonal antibody secukinumab in treatment of ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother* 2020;39(5):160-166.
10. **Kerschbaumer A, Smolen JS, Nash P, Doerner T, Dougados M, Fleischmann R, et al.** Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a systematic literature research. *RMD Open* 2020;6(3):e001374.
11. **Kwan YH, Lim KK, Fong W, Goh H, Ng L, Haaland B, et al.** Risk of malignancies in patients with spondyloarthritis treated with biologics compared with those treated with non-biologics: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2020;12:1759720x20925696.

12. **Li S, Li F, Mao N, Wang J, Xie X.** Efficacy and safety of Janus kinase inhibitors in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 2022;102:47-53.
13. **Man S, Hu L, Ji X, Wang Y, Ma Y, Wang L, et al.** Risk of malignancy and tuberculosis of biological and targeted drug in patients with spondyloarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol* 2021;12:705669.
14. **Ortolan A, Webers C, Sepriano A, Falzon L, Baraliakos X, Landewe RB, et al.** Efficacy and safety of non-pharmacological and non-biological interventions: a systematic literature review informing the 2022 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2023;82(1):142-152.
15. **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. *Ann Rheum Dis* 2023;82(1):19-34.
16. **Spanish Society of Rheumatology (SER).** Clinical practice guideline for the treatment of patients with axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis [online]. Madrid (ESP): SER; 2018. [Zugriff: 12.12.2022]. URL: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/03/ENGLISH_GPC_Tratamiento_EspAax_APs_2018_DEF.pdf.
17. **Sun WT, He YH, Dong MM, Zhang YN, Peng KX, Zhang YM, et al.** The comparative safety of biological treatment in patients with axial spondylarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials with placebo. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24(19):9824-9836.
18. **Truong SL, McEwan T, Bird P, Lim I, Saad NF, Schachna L, et al.** Australian consensus statements for the assessment and management of non-radiographic axial spondyloarthritis. *Rheumatol Ther* 2022;9(1):1-24.
19. **Wang P, Zhang S, Hu B, Liu W, Lv X, Chen S, et al.** Efficacy and safety of interleukin-17A inhibitors in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol* 2021;40(8):3053-3065.
20. **Ward MM, Deodhar A, Gensler LS, Dubreuil M, Yu D, Khan MA, et al.** 2019 update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network recommendations for the treatment of ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019;71(10):1285-1299.
21. **Webers C, Ortolan A, Sepriano A, Falzon L, Baraliakos X, Landewe RBM, et al.** Efficacy and safety of biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2023;82(1):130-141.
22. **Zhou Y, Ma J, Ge J, Wang B, Yue D, Wang W.** Short-term efficacy and safety of secukinumab for ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis of RCTs. *Mediators Inflamm* 2020;2020:1639016.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

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

Kontaktdaten

DGf Rheumatologie, Zustimmung der DGOOC und der Dt. Wirbelsäulengesellschaft

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

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

Definition einer „aktiven“ Erkrankung: Es sei vorausgeschickt, dass die ankylosierenden Spondylitis (AS) weitgehend der röntgenologischen axialen Spondyloarthritis (r-axSpA) entspricht ¹, die sich durch einen Strukturschaden im Sakroiliakgelenk auszeichnet. Es sei ebenso vorausgeschickt, dass die Trennung in „röntgenologisch“ und „nicht- röntgenologisch“ in Bezug auf die Klassifikation, weniger in Bezug auf die Diagnose, relevant ist. Daher wird im Folgenden der Behandlungsstandard in Bezug auf die gesamte Gruppe axSpA zusammengefasst. Als veralteter Term für die röntgenologische axSpA wird in Deutschland noch häufig die Bezeichnung „Morbus Bechterew“ verwendet. Es wird vorausgesetzt, dass unter einer aktiven axSpA eine Erkrankung mit hoher Krankheitsaktivität verstanden wird. Eine hohe Krankheitsaktivität wird sowohl durch Patientenselbstauskunft als auch durch den Nachweis objektiver Entzündungszeichen (CRP oder Bildgebung wie MRT) nachgewiesen. Zur Erfassung der selbstberichteten Krankheitsaktivität wird der Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) und als Compound-Messinstrument (BASDAI Fragen plus CRP/BSG plus Patientenglobalurteil) der Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) verwendet ^{2,3}.

Die Therapie bei Patienten mit axSpA richtet sich nach der Höhe der Krankheitsaktivität und nach dem Ausmaß der Funktionseinschränkungen. Gemäß der S3-Leitlinie „Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen“ wird der Einsatz von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) (entspricht der konventionellen Therapie) bei symptomatischen Patienten als Mittel der ersten Wahl empfohlen (E8-10, LL2019, Empfehlungsgrad A) ⁴. Bei Patienten mit persistierend hoher entzündlicher Krankheitsaktivität und unzureichendem Ansprechen auf eine vorangegangene NSAR-Therapie oder Unverträglichkeit von NSAR soll eine Therapie mit Biologika begonnen werden (E8-15, LL2019, Empfehlungsgrad A). Diese Empfehlungen finden sich gleichlautend auch in den internationalen ASAS/EULAR Empfehlungen für das Management der axSpA ⁵. Als Biologika sind TNF Inhibitoren und IL-17 Inhibitoren für Patienten mit axSpA zugelassen. IL-17 Inhibitoren sind für beide Formen der axialen SpA zugelassen und TNF Inhibitoren sind bis auf Infliximab (nur r-axSpA) für beide Formen der axialen SpA zugelassen. Mit Upadacitinib als JAK-Inhibitor (JAKi) für die r-axSpA ist jetzt ein dritter Wirkmechanismus zugelassen ^{6,7}. Die Empfehlung zum Einsatz von JAKi bei r-axSpA Patienten finden sich auch bereits in dem 2022 Update der internationalen ASAS/EULAR Empfehlungen für das Management der axSpA ^{5,8}. In der internationalen Leitlinie findet sich keine Priorisierung der Wirkstoffe, jedoch der Hinweis, dass in der Routineversorgung häufig mit einem TNFi gestartet wird.

<p>Kontaktdaten</p> <p><i>DGf Rheumatologie, Zustimmung der DGOOC und der Dt. Wirbelsäulengesellschaft</i></p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben</p>
<p>Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „erwachsenen Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?</p> <p>Bei Patienten mit r-axSpA die auf NSAR nicht ausreichend gut angesprochen haben, und bei denen eine Biologika Therapie oder JAK-Inhibitor Therapie indiziert ist, richtet sich der behandelnde Arzt nach dem nach dem Ausmaß extraartikulärer Manifestationen.</p> <p>Extraartikuläre Manifestationen: Aufgrund der unterschiedlichen Wirksamkeit in Bezug auf extraskelettale Manifestationen kann in der klinischen Entscheidungsfindung die Wirksamkeit auf eine begleitende Psoriasis oder Uveitis bzw. CED berücksichtigt werden. IL-17 Inhibitoren haben eine exzellente Wirksamkeit in Bezug auf eine Psoriasis vulgaris, aber keine Wirksamkeit in Bezug auf eine akute anteriore Uveitis oder eine CED⁹⁻¹¹. Verschiedene TNF-Inhibitoren sind für axSpA, Psoriasisarthritis, Psoriasis vulgaris sowie CED und Uveitis zugelassen. Upadacitinib ist neben der axSpA auch für die Behandlung von Psoriasisarthritis (und rheumatoider Arthritis) zugelassen.</p> <p>Eine davon unabhängige fehlende Priorisierung begründet sich darin, dass weder Vergleichsstudien (head-to-head Studie (H2H)) zwischen TNF-Inhibitoren / IL-17-Inhibitoren und JAKi noch Strategiestudien bei Patienten mit axSpA vorliegen. Dadurch kann die Effektstärke auf die Reduktion der Krankheitsaktivität nicht vergleichend beurteilt werden.</p> <p>Die o.g. Kriterien beziehen sich überwiegend auf die Ersteinstellung eines Biologikums. Die Datenlage zu Therapiewechsel ist spärlich und bezieht sich überwiegend auf TNFi Daten. Der Wechsel von einem TNFi zu einem anderen ist möglich, ist aber mit einem schlechteren Therapieansprechen verknüpft. Diese Aussage basiert auf drei systematischen Reviews und mehreren Registerstudien; kontrollierte Studien fehlen¹²⁻¹⁶. Beide Reviews zeigen, dass der Wechsel für einen Teil der Patienten erfolgreich ist, aber mit einem schlechteren Therapieansprechen verknüpft ist. Drug survival war bei dem 2. TNFi (47-72% über 2 Jahre) oder 3. TNFi (49% über 2 Jahre) niedriger als beim ersten TNFi. In der dänischen Kohorte mussten 30% der Patienten auf einen zweiten TNFi umgestellt werden, wobei der Hauptgrund für die Umstellung der sekundäre Wirkverlust war¹³. Von den umgestellten Patienten erreichten immer noch 52% der Patienten eine klinische Remission, Daten der Schweizer Kohorte legen nahe, dass das mittlere Therapiedauer bei Patienten mit Wechsel auf einen zweiten TNFi bei primärer Wirkungslosigkeit deutlich kürzer ist als bei einem sekundären Wirkverlust (mittlere Therapiedauer mit einem zweiten TNFi: 1.06 Jahre (95 %CI, 0.75 – 1.96) nach primären Versagen versus 3.76 Jahre (95 %CI 3.12 – 4.28) nach sekundärem Versagen¹⁴. In einer prospektiven longitudinalen Kohorte aus Schweden mit 514 AS Patienten wechselten 77 Patienten auf einen zweiten TNFi, entweder wegen Wirkverlust oder wegen Nebenwirkungen¹². Die Krankheitsaktivität konnte zwar für einige Patienten gesenkt werden, die Krankheitsaktivität war aber höher als in der Patientengruppe, die keinen Wechsel der Medikation durchführen mussten.</p> <p>Daten zur Effektivität einer Änderung des Wirkprinzips in Bezug auf JAKi liegen nicht vor.</p>

Literatur

1. Boel A, Molto A, van der Heijde D, et al. Do patients with axial spondyloarthritis with radiographic sacroiliitis fulfil both the modified New York criteria and the ASAS axial spondyloarthritis criteria? Results from eight cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(11):1545-1549.
2. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2286-2291.
3. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(12):1811-1818.
4. Kiltz U, Braun J, Dgrh, et al. [Long version on the S3 guidelines for axial spondyloarthritis including Bechterew's disease and early forms, Update 2019 : Evidence-based guidelines of the German Society for Rheumatology (DGRh) and participating medical scientific specialist societies and other organizations]. *Z Rheumatol.* 2019;78(Suppl 1):3-64.
5. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2022.
6. van der Heijde D, Baraliakos X, Sieper J, et al. Efficacy and safety of upadacitinib for active ankylosing spondylitis refractory to biological therapy: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Ann Rheum Dis.* 2022.
7. van der Heijde D, Song IH, Pangan AL, et al. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019;394(10214):2108-2117.
8. van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):978-991.
9. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014;371(4):326-338.
10. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut.* 2012;61(12):1693-1700.
11. Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, et al. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: results of three randomized, controlled clinical trials. *Ophthalmology.* 2013;120(4):777-787.
12. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):157-163.
13. Glintborg B, Ostergaard M, Krogh NS, et al. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor alpha inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(7):1149-1155.
14. Ciurea A, Exer P, Weber U, et al. Does the reason for discontinuation of a first TNF inhibitor influence the effectiveness of a second TNF inhibitor in axial spondyloarthritis? Results from the Swiss Clinical Quality Management Cohort. *Arthritis Res Ther.* 2016;18:71.
15. 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.
16. Deodhar A, Yu D. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(3):343-350.