



IQWiG-Berichte – Nr. 989

**Ixekizumab
(axiale Spondyloarthritis) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A20-66
Version: 1.0
Stand: 29.10.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Ixekizumab (axiale Spondyloarthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

27.07.2020

Interne Auftragsnummer

A20-66

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jacqueline Detert, Rheumatologisch-immunologische Praxis Templin, Templin

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christina Frings
- Nadia Abu Rajab
- Lars Beckmann
- Katharina Biester
- Gertrud Egger
- Marco Knelangen
- Sonja Schiller
- Ulrike Seay

Schlagwörter: Ixezumab, Spondylitis Ankylosans, Nutzenbewertung

Keywords: Ixezumab, Spondylitis – Ankylosing, Benefit Assessment

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	9
2.4 Fragestellung A1 (erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt)	10
2.4.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen	10
2.4.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	11
2.5 Fragestellung A2 (erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt)	12
2.5.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen	12
2.5.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	12
2.6 Fragestellung B (erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und / oder MRT, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt)	13
2.6.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen	13
2.6.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	13
2.7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	15
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	16
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	16
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16

3.1.2	Therapeutischer Bedarf	16
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	17
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	21
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	21
3.2.1	Behandlungsdauer	22
3.2.2	Verbrauch	23
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	23
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	23
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	24
3.2.6	Versorgungsanteile	24
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	25
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	25
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	25
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	27
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31
5	Literatur	33
Anhang A – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)		35

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ixekizumab.....	4
Tabelle 3: Ixekizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	6
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ixekizumab.....	8
Tabelle 5: Ixekizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	15
Tabelle 6: Ixekizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	26
Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	27
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	28

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
bDMARD	Biological Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug (biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum)
CRP	C-reaktives Protein
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MRT	Magnetresonanztomografie
NSAR	nicht steroidales Antirheumatikum
pU	pharmazeutischer Unternehmer
Q2W	2-wöchentliche Gabe
Q4W	4-wöchentliche Gabe
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ixekizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.07.2020 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4 A) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.7	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 A (Abschnitt 3.1) und Modul 4 A des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Ixekizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.07.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit axialer Spondyloarthritis in den folgenden Indikationen:

- erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt,
- erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARD) ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt, sowie
- erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und / oder Magnetresonanztomografie (MRT), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt.

Für die Nutzenbewertung ergeben sich entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA 3 Fragestellungen. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ixezumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
A1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt	ein TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab)
A2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt	Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL17-Inhibitor (Secukinumab)
B	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und / oder MRT, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt	TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) ^b
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß Vorgabe des G-BA ist nach einem Versagen eines TNF-α-Inhibitors ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse angezeigt.</p> <p>bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; CRP: C-reaktives Protein; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IL17: Interleukin-17; pU: pharmazeutischer Unternehmer; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; TNF-α: Tumornekrosefaktor-alpha</p>		

Der pU folgt insgesamt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ohne jeweils eine der vom G-BA vorgegebenen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie auszuwählen. Für die Fragestellung A1 berücksichtigt der pU Secukinumab nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie, was für die vorliegende Bewertung ohne Konsequenz bleibt, da es hierzu keine relevante Studie gibt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

Fragestellung A1 (erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt)

Für Fragestellung A1 (siehe Tabelle oben) wurde keine relevante RCT zum direkten Vergleich von Ixezumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixezumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben oder

bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung A2 (erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt)

Für Fragestellung A2 (siehe Tabelle oben) wurde keine relevante RCT zum direkten Vergleich von Ixekizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung B (erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und / oder MRT, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt)

Für Fragestellung B (siehe Tabelle oben) wurde durch die Überprüfung des Studienpools keine relevante RCT zum direkten Vergleich von Ixekizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und / oder MRT, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Ixekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab liegen für keine der 3 Fragestellungen geeigneten Daten vor. In allen 3 Fragestellungen ist ein Zusatznutzen von Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie somit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Ixekizumab.

Tabelle 3: Ixezumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
A1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt	ein TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab)	Zusatznutzen nicht belegt
A2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt	Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL17-Inhibitor (Secukinumab)	Zusatznutzen nicht belegt
B	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und / oder MRT, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt	TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß Vorgabe des G-BA ist nach einem Versagen eines TNF-α-Inhibitors ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse angezeigt.</p> <p>bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; CRP: C-reaktives Protein; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IL17: Interleukin-17; pU: pharmazeutischer Unternehmer; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; TNF-α: Tumornekrosefaktor-alpha</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit axialer Spondyloarthritis in den folgenden Indikationen:

- erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt,
- erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARD) ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt, sowie
- erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und / oder Magnetresonanztomografie (MRT), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt.

Für die Nutzenbewertung ergeben sich entsprechend der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA 3 Fragestellungen. Diese sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Ixezumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
A1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt	ein TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab)
A2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt	Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL17-Inhibitor (Secukinumab)
B	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und / oder MRT, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt	TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) ^b
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß Vorgabe des G-BA ist nach einem Versagen eines TNF-α-Inhibitors ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse angezeigt.</p> <p>bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; CRP: C-reaktives Protein; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IL17: Interleukin-17; pU: pharmazeutischer Unternehmer; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; TNF-α: Tumornekrosefaktor-alpha</p>		

Der pU folgt insgesamt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ohne jeweils eine der vom G-BA vorgegebenen Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie auszuwählen. Nach Beratung des pU hat der G-BA der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung A1 Secukinumab als weitere Option hinzugefügt. Der pU bezieht sich im Dossier für Fragestellung A1 allerdings auf die frühere Festlegung des G-BA ohne Secukinumab und folgt dieser. Das Vorgehen des pU für Fragestellung A1 bleibt für die vorliegende Bewertung ohne Konsequenz, da für diese Fragestellung insgesamt keine relevante Studie gegenüber einer der vom G-BA benannten Optionen für die zweckmäßige Vergleichstherapie identifiziert wurde (siehe Abschnitt 2.4).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Ixezumab (Stand zum 25.05.2020)
- bibliografische Recherche zu Ixezumab (letzte Suche am 25.05.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Ixezumab (letzte Suche am 25.05.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Ixezumab (letzte Suche am 25.05.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Ixezumab (letzte Suche am 30.07.2020)

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für keine der 3 Fragestellungen eine direkt vergleichende RCT mit Ixezumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Einen indirekten Vergleich strebt der pU für keine der 3 Fragestellungen an.

2.4 Fragestellung A1 (erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt)

Im Anwendungsgebiet von Fragestellung A1 (siehe Tabelle 4) liegt keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab vor. Der pU stellt zwar die Daten aus der Zulassungsstudie COAST-V [2] dar, er zieht diese Studie jedoch nicht für seine Nutzenbewertung heran. Dies ist angemessen.

Bei der Studie COAST-V handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie. Eingeschlossen wurden insgesamt 341 erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis. Diese hatten zuvor keine Behandlung mit einem biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (bDMARD) erhalten und auf eine konventionelle Therapie mit mindestens 2 nicht steroidalen Antirheumatika (NSAR) unzureichend angesprochen oder eine Unverträglichkeit gegenüber NSARs aufgewiesen. Die Patientinnen und Patienten wurden jeweils 2 verschiedenen Therapieschemata (2- bzw. 4-wöchentlich [Q2W oder Q4W]) mit Ixekizumab, einer Behandlung mit Adalimumab oder einer Gabe von Placebo randomisiert zugeteilt. Nur die Q4W-Behandlung mit einer Initialdosis von 160 mg Ixekizumab entspricht dabei der Fachinformation [3].

Nach 16 Wochen wechselten die Patientinnen und Patienten aus den Adalimumab- und Placeboarmen auf eine Behandlung mit Ixekizumab. Alle Patientinnen und Patienten wurden bis Woche 52 mit Ixekizumab weiterbehandelt.

Eine aktiv kontrollierte Studiendauer von lediglich 16 Wochen ist zu kurz, um einen Zusatznutzen von Ixekizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zeigen zu können. Unabhängig von der zu kurzen Studiendauer erhielten nur 39 der 81 (< 50 %) im Q4W-Ixekizumab-Arm eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine zulassungskonforme Initialdosis von 160 mg [2,3].

Die Studie COAST-V ist aus den genannten Gründen für die Ableitung eines Zusatznutzens von Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt, nicht geeignet. Sie wird daher – der Einschätzung des pU folgend – für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

2.4.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt, legt der pU

keine Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt, keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Ixekizumab in dieser Fragestellung nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.5 Fragestellung A2 (erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt)

Im Anwendungsgebiet von Fragestellung A2 (siehe Tabelle 4) liegt keine relevante Studie vor, in der Ixekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie untersucht wurde. Der pU stellt zwar Daten aus der Zulassungsstudie COAST-W [4] dar, er zieht diese Studie jedoch nicht für seine Nutzenbewertung heran. Dies ist angemessen.

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

Da in der Studie COAST-W kein Vergleich von Ixekizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte, ist die Studie für die Ableitung eines Zusatznutzens von Ixekizumab nicht geeignet. Sie wird daher – der Einschätzung des pU folgend – für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

2.5.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die ungenügend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt, legt der pU keine geeigneten Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die ungenügend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt, keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Ixekizumab in dieser Fragestellung nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.6 Fragestellung B (erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und / oder MRT, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt)

Im Anwendungsgebiet von Fragestellung B (siehe Tabelle 4) liegt keine Studie vor, in der Ixekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie untersucht wurde. Der pU stellt zwar Daten aus der Zulassungsstudie COAST-X [5] dar, er zieht diese Studie jedoch nicht für seine Nutzenbewertung heran. Dies ist angemessen.

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

Da in der Studie COAST-X kein Vergleich von Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte, ist die Studie für die Ableitung eines Zusatznutzens von Ixekizumab nicht geeignet. Sie wird daher – der Einschätzung des pU folgend – für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

2.6.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und / oder MRT, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt, legt der pU keine Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.6.2 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und / oder MRT, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt, keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab gegenüber der zweckmäßigen

Vergleichstherapie vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Ixekizumab in dieser Fragestellung nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Ixekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Ixekizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
A1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt	ein TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab)	Zusatznutzen nicht belegt
A2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt	Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL17-Inhibitor (Secukinumab)	Zusatznutzen nicht belegt
B	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und / oder MRT, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt	TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß Vorgabe des G-BA ist nach einem Versagen eines TNF-α-Inhibitors ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse angezeigt.</p> <p>bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; CRP: C-reaktives Protein; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IL17: Interleukin-17; pU: pharmazeutischer Unternehmer; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; TNF-α: Tumornekrosefaktor-alpha</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die axiale Spondyloarthritis nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach ist Ixekizumab zum einen angezeigt zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. Zum anderen wird Ixekizumab angewendet bei Patientinnen und Patienten mit aktiver nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, nachgewiesen durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und / oder Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben [3].

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie unterteilt sich die Zielpopulation in 3 Fragestellungen.

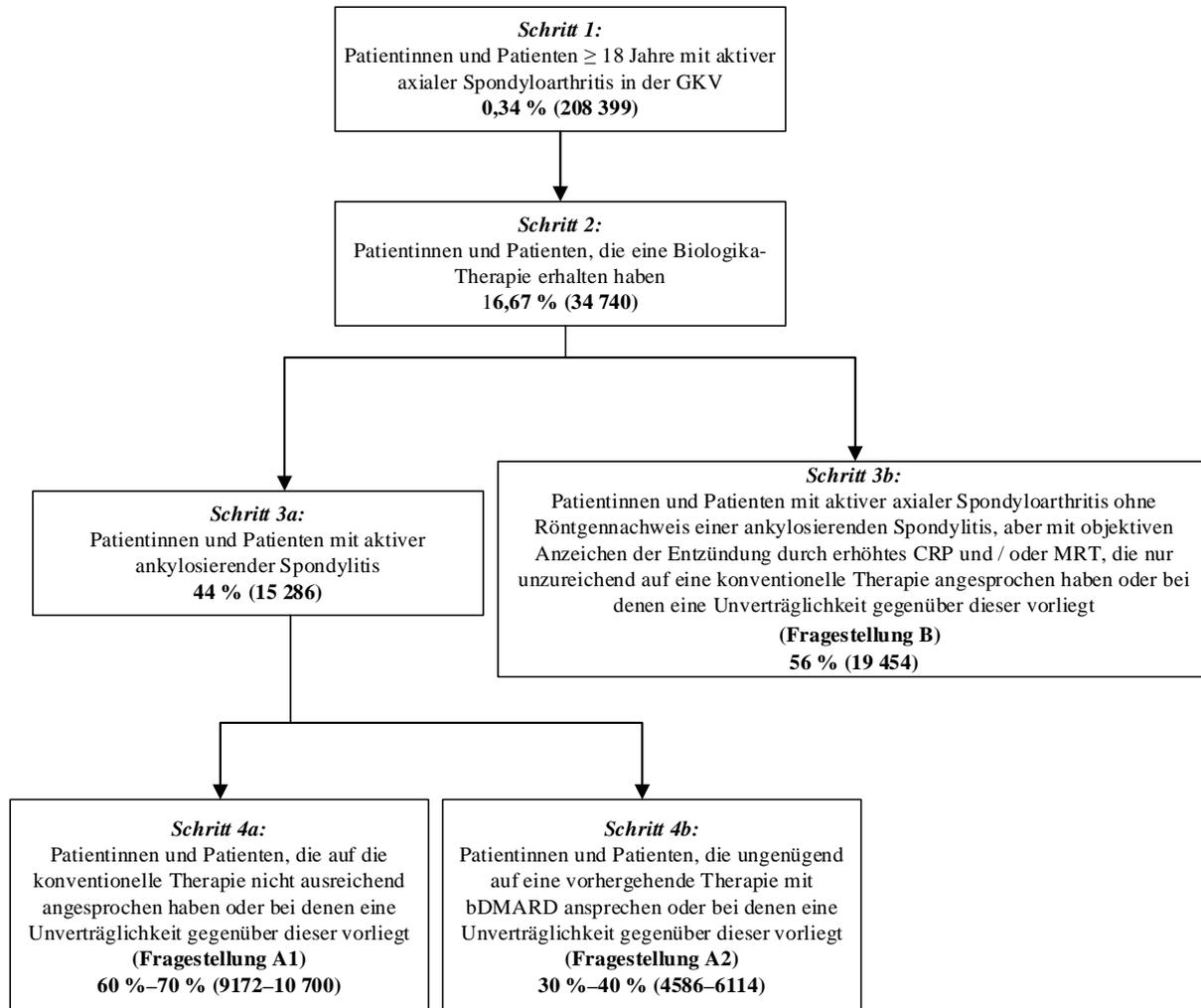
- erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Fragestellung A1)
- erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Fragestellung A2)
- erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und / oder MRT, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Fragestellung B)

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass für Patientinnen und Patienten mit axialer Spondyloarthritis – trotz verfügbarer Therapieoptionen – ein ungedeckter Bedarf hinsichtlich wirksamer und verträglicher medikamentöser Therapien besteht. Aufgrund des chronisch-entzündlichen und progressiven Verlaufs der axialen Spondyloarthritis sei laut pU die frühzeitige Einleitung einer multimodalen Therapie erforderlich.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; CRP: C-reaktives Protein,
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MRT: Magnetresonanztomografie

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Der pU stützt seine Herleitung auf eine von ihm beauftragten retrospektiven Beobachtungsstudie, die auf der Forschungsdatenbank der TeamGesundheit GmbH basiert [6]. Die Datenbank beinhaltet anonymisierte Datensätze ambulanter und stationärer Patientinnen und Patienten mehrerer Betriebskrankenkassen, für die im Jahr 2018 Daten von ca. 4 Millionen Versicherten vorlagen. Auf Basis dieser Datenbank wurde für die Analyse eine für die GKV

nach Alter und Geschlecht repräsentative Stichprobe extrahiert, in der laut pU 3 440 507 erwachsene Versicherte enthalten sind.

Schritt 1) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver axialer Spondyloarthritis im Jahr 2018

Laut pU wurden die Patientinnen und Patienten in die Auswertung eingeschlossen, die im Beobachtungszeitraum von 01/2018 bis 12/2018

- eine gesicherte ambulante Diagnose der axialen Spondyloarthritis über den Code M45.- (Spondylitis ankylosans) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) in mindestens 2 Quartalen vorweisen und
- bei der 1. der mindestens 2 Diagnosen ≥ 18 Jahre alt sind.

Der pU gibt unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien eine Anzahl von 11 689 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit gesicherter Diagnose einer axialen Spondyloarthritis an. Er setzt diese Anzahl ins Verhältnis zu der Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Stichprobe mindestens 18 Jahre alt sind und ermittelt damit eine Prävalenzrate der axialen Spondyloarthritis von 0,34 %. Diese Prävalenzrate überträgt er auf die erwachsenen GKV-versicherten Patientinnen und Patienten aus dem Jahr 2018 (laut pU 61 293 899) [7] und gibt damit für das Jahr 2018 eine Anzahl von 208 399 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit der Diagnose axiale Spondyloarthritis an.

Schritt 2) Von Schritt 1 diejenigen Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2018 eine Biologika-Therapie erhalten haben

Der pU greift für diesen Rechenschritt auf die Verordnungszahlen der GKV-Routinedatenanalyse und den medikamentösen Behandlungsalgorithmus der Leitlinie zurück. Dies begründet er damit, dass klinische Parameter und Angaben zum Schweregrad der Erkrankung nicht in den GKV-Routinedaten erfasst sind und die Therapieempfehlung der Zielpopulation (aktive ankylosierende Spondylitis und aktive axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis) sich nach nationaler S3-Leitlinie [8] nicht unterscheiden. Demnach sollte nach einer unzureichenden Erstlinientherapie mit NSAR eine Behandlung mit Biologika erfolgen.

Daher operationalisiert der pU die Zielpopulation dahin gehend, dass er nur die Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die aufgrund unzureichendem Ansprechen oder einer Unverträglichkeit gegenüber der konventionellen Therapie bereits eine Biologika-Therapie im Jahr 2018 erhalten haben. Laut pU erhielten von 11 689 Patientinnen und Patienten mit der Diagnose axiale Spondyloarthritis 1949 (16,67 %) eine Biologika-Therapie. Der pU überträgt den Anteilswert von 16,67 % auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 und ermittelt 34 740 Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2018 eine Biologika-Therapie erhalten haben.

Schritt 3) Von Schritt 2 diejenigen Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis (Schritt 3a; Fragestellung A1 und A2) oder mit aktiver axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und / oder MRT, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Schritt 3b; Fragestellung B)

Der pU greift auf eine Publikation von Braun et al. aus dem Jahr 2019 zurück, aus der Patientinnen und Patienten mit axialer Spondyloarthritis in der Primärversorgung identifiziert wurden [9]. Von insgesamt 199 Patientinnen und Patienten mit Diagnose einer axialen Spondyloarthritis wiesen 44 % eine ankylosierende Spondylitis auf, während bei 56 % eine axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis vorlag. Er verweist auf eine weitere Publikation [10], in der von weitgehend ähnlichen Anteilen beider Stadien berichtet wird. Die beiden Anteilswerte überträgt er auf Schritt 2 und ermittelt insgesamt eine Anzahl von 15 286 Patientinnen und Patienten mit ankylosierender Spondylitis (Fragestellung A1 und A2), sowie 19 454 Patientinnen und Patienten mit aktiver axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis (Fragestellung B).

Der pU bestimmt auf dieser Basis 19 454 Patientinnen und Patienten in der GKV mit aktiver axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und / oder MRT, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Fragestellung B).

Schritt 4) Von Schritt 3a diejenigen Patientinnen und Patienten, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Schritt 4a; Fragestellung A1) bzw. diejenigen, die ungenügend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Schritt 4b; Fragestellung A2)

Der pU operationalisiert die Patientengruppe in Fragestellung A1 als diejenigen, die erstmals eine Biologika-Therapie erhalten haben und bei denen ein adäquates Therapieansprechen vorliegt. Der pU verweist dafür zum einen auf ein Review von Deodhar und Yu (2017), in der das Wechselverhalten von TNF- α -Inhibitoren und die Ursache der Wechsel bei Patientinnen und Patienten mit axialer Spondyloarthritis untersucht wurde [11] und zum anderen auf ein Review von Menegatti et al. aus dem Jahr 2019 [12]. Laut pU entspricht dies einem Anteil von 60 % bis 70 % der Patientinnen und Patienten mit axialer Spondyloarthritis, die unter Therapie mit einem ersten TNF- α -Inhibitor stehen. Übertragen auf die Anzahl in Schritt 3a ergeben sich laut pU 9172 bis 10 700 Patientinnen und Patienten mit ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt.

Für Fragestellung A2 entnimmt der pU aus Menegatti et al. [12], dass 30 % bis 40 % der Patientinnen und Patienten nicht oder nur unzureichend auf die Therapie mit TNF- α -Inhibitor ansprechen. Der pU überträgt diese Spanne auf Schritt 3a und ermittelt somit eine Anzahl von 4586 bis 6114 Patientinnen und Patienten für Fragestellung A2.

Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Auf Basis der Ergebnisse aus den Fragestellungen A1, A2 und B weist der pU insgesamt einen Mittelwert von 34 740 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Ausgangspunkt für die Bewertung stellen ausschließlich die Informationen aus Modul 3 A des Dossiers dar.

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Im Folgenden werden bestehende Unsicherheiten aufgeführt.

Zu Schritt 1

Durch die Einschlusskriterien der Routinedatenanalyse ist eine tendenzielle Unterschätzung der Patientinnen und Patienten mit aktiver axialer Spondyloarthritis möglich, da Patientinnen und Patienten unberücksichtigt bleiben, die ihre erste Diagnose im Jahr 2018 und die 2. Diagnose im Folgejahr erhalten.

Zu Schritt 2

In Modul 3 A des Dossiers liegen keine Angaben dazu vor, welche Biologika in der Routinedatenanalyse verwendet wurden.

Zudem adressiert der pU korrekt, dass eine tendenzielle Unterschätzung in dem Schritt möglich ist, weil Patientinnen und Patienten unberücksichtigt bleiben, die für eine Biologika-Therapie zwar infrage kommen, jedoch noch nicht darauf umgestellt wurden.

Zu Schritt 3

Der pU zieht zudem Anteilswerte aus der Studie von Braun et al. [9] heran, die auf Basis von Patientinnen und Patienten mit axialer Spondyloarthritis erhoben wurden. Es ist daher unklar, ob sich diese ebenfalls auf Patientinnen und Patienten mit Biologika-Therapie übertragen lassen.

Zu Schritt 4

Der Anteilswert von 30 % bis 40 % für Patientinnen und Patienten, die nicht oder nur unzureichend auf die Therapie mit TNF- α -Inhibitoren ansprechen (Fragestellung A2) aus der Publikation Menegatti et al. 2019 [12] bezieht sich auf das Krankheitsspektrum der Spondyloarthritis. Demnach ist auch die periphere Spondyloarthritis enthalten, die nicht Teil des vorliegenden Anwendungsgebiets ist. Der Anteilswert ist daher mit Unsicherheit behaftet.

Einordnung in bisherige Verfahren

Im Rahmen früherer Bewertungsverfahren liegt ausschließlich eine Nutzenbewertung für Fragestellung A1 und A2 vor. Im Abgleich mit diesem früheren Verfahren im Anwendungsgebiet [13] der ankylosierenden Spondylitis mit Röntgennachweis aus dem Jahr 2015, liegt die Anzahl der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Dossier (Summe aus Fragestellung A1 und A2) niedriger. Dieser Unterschied beruht hauptsächlich auf unterschiedlichen Vorgehensweisen, die sich im Heranziehen von ausschließlich derjenigen unter Biologika-Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet bzw. unter Biologika-Therapie einerseits und unter mindestens 1 NSAR-Therapie andererseits im vorherigen Verfahren [13] erklären lassen. Die Bestimmung der Untergrenze erfolgte dabei im früheren Verfahren auf Basis einer Verordnung eines für die ankylosierende Spondylitis zugelassenen Biologikums, während für die Obergrenze eine NSAR-Verschreibung in hoher Dosierung im selben Quartal wie die der M45.-Diagnose herangezogen wurde.

Gesamtfazit

Auf Grundlage der im Dossier herangezogenen Quellen und des Vorgehens des pU ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation tendenziell unterschätzt. In der Gesamtschau ist für die Fragestellungen A1, A2 und B unter Berücksichtigung der aufgeführten Unsicherheiten von einer tendenziellen Unterschätzung auszugehen, da insbesondere Patientinnen und Patienten, die bisher noch nicht auf Biologika umgestellt wurden, vernachlässigt werden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU beschreibt, dass in der Literatur keine Angaben zur Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz für die nächsten 5 Jahren vorliegen. Aus den publizierten Angaben zur Prävalenz geht laut pU eine Konstanz hervor, sodass er unter Zugrundelegung einer gleichbleibenden Prävalenzrate und der geschätzten Bevölkerungsentwicklung von keiner wesentlichen Zunahme der Prävalenz ausgeht.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 6 in Verbindung mit Tabelle 7.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat folgende zweckmäßigen Vergleichstherapien für die einzelnen Fragestellungen festgelegt:

- für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Fragestellung A1):
ein TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab)
- für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Fragestellung A2):
der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL17-Inhibitor (Secukinumab)
- für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und / oder MRT, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Fragestellung B):
ein TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol)

Der pU bezieht sich bei der Berechnung der Arzneimittelkosten ausschließlich auf die anfallenden Kosten im Rahmen der jeweiligen Erhaltungstherapie, da die axiale Spondyloarthritis eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf darstellt. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

Der pU setzt für Adalimumab mehrere Präparate an und bildet eine Preisspanne. Für Adalimumab als zweckmäßige Vergleichstherapie werden nachfolgend ausschließlich die Kosten des wirtschaftlichsten Präparats bewertet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen weitestgehend den Fachinformationen [3,14-19]. Für alle Arzneimittel geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist nachvollziehbar, da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist und daher rechnerisch 1 Jahr als Behandlungsdauer angenommen wird, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

Für Adalimumab, Etanercept sowie für Certolizumab pegol rundet der pU die Anzahl der Behandlungen pro Jahr auf volle Behandlungen ab. Es ist darauf hinzuweisen, dass bei Berechnung der Anzahl der Behandlungstage auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr sich eine entsprechend abweichende Anzahl an Behandlungstagen ergibt.

Der pU setzt für Infliximab einen Behandlungsmodus von alle 6 bis 8 Wochen an. Dies entspricht der Fachinformation [17]. Für die Untergrenze legt er 6,5 und für die Obergrenze 8,75 Behandlungstage zugrunde. Die Untergrenze ist plausibel. Bei der Berechnung der Anzahl der Behandlungstage auf 1 Nachkommastelle gerundet ergeben sich für die Obergrenze 8,7 Behandlungstage.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [3,14-19].

Der Verbrauch von Infliximab wird in Abhängigkeit des Körpergewichts ermittelt [17]. Dies wird vom pU unter Zugrundelegung des durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen von 77 kg [20] berücksichtigt.

Für den Verbrauch von Secukinumab legt der pU eine Spanne für die Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis und der aktiven axialen Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis zugrunde. Demnach setzt er für beide Erkrankungsformen die Untergrenze von 150 mg pro Behandlungstag an und für die aktive ankylosierende Spondylitis die Obergrenze von 300 mg. Aus der Fachinformation ist zu entnehmen, dass basierend auf dem klinischen Ansprechen, die Dosis bei einer aktiven ankylosierenden Spondylitis auf 300 mg erhöht werden kann [18]. Das Vorgehen des pU ist nachvollziehbar.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Ixekizumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2020 wieder. Die Arzneimittelkosten enthalten den vorübergehend abgesenkten und bis zum 31.12.2020 befristeten Mehrwertsteuersatz von 16 % (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [21]).

Der pU macht in Abschnitt 3.3.5 von Modul 3 A des Dossiers für Ixekizumab und die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie zusätzliche Kostenangaben bei Berücksichtigung eines Mehrwertsteuersatzes von 19 % zum Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2020. In der Bewertung werden ausschließlich diese Angaben dargestellt und kommentiert.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich aus den Fachinformationen ergeben, sind weitestgehend nachvollziehbar [14-17,19].

Der pU führt für Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Certolizumab pegol und Infliximab Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen auf, die gemäß Fachinformationen [14-17,19] einmalig vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden sollten, wie beispielsweise die Untersuchung auf das Vorliegen einer Hepatitis-B-Infektion.

Für Infliximab setzt der pU einen Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe an. Die Angaben sind plausibel.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten von Ixekizumab mit 18 087,16 € pro Patientin bzw. Patient. Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten entsprechen ausschließlich den Arzneimittelkosten und sind plausibel.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient für die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind in Tabelle 8 dargestellt.

Die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien beinhalten außer für Secukinumab und Infliximab ausschließlich Arzneimittelkosten sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Jahrestherapiekosten von Secukinumab entsprechen den Arzneimittelkosten. Für Infliximab werden zusätzlich die Kosten der Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe abgebildet.

Die Arzneimittelkosten sind für Golimumab, Secukinumab und die Untergrenze von Infliximab plausibel. Für Adalimumab, Etanercept, die Obergrenze von Infliximab sowie für Certolizumab pegol sind die Arzneimittelkosten in der Größenordnung plausibel, da der pU die Anzahl der Behandlungen pro Jahr rundet.

Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen entsprechen den Angaben der Fachinformationen [14-17,19]. Für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie (außer Secukinumab) führt der pU Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen auf, die einmalig vor Therapiebeginn anfallen.

Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe für Infliximab sind in der Größenordnung plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU beschreibt, dass ein konkreter Versorgungsanteil aufgrund mittelfristig zu erwartender Markteintritte für die nächsten 5 Jahre nicht valide schätzbar ist. Dies begründet er durch bereits zugelassene Biologika, die eine realistische Abschätzung der Marktdurchdringung zusätzlich erschweren.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Ixekizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgende Anwendungsgebiete:

Axiale Spondyloarthritis

Ankylosierende Spondylitis (Röntgenologische axiale Spondyloarthritis)

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

Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Ixezumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
A1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt	ein TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Infliximab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) oder ein IL17-Inhibitor (Secukinumab)	Zusatznutzen nicht belegt
A2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt	Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL17-Inhibitor (Secukinumab)	Zusatznutzen nicht belegt
B	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und / oder MRT, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt	TNF- α -Inhibitor (Etanercept oder Adalimumab oder Golimumab oder Certolizumab pegol) ^b	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß Vorgabe des G-BA ist nach einem Versagen eines TNF-α-Inhibitors ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse angezeigt.</p> <p>bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; CRP: C-reaktives Protein; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IL17: Interleukin-17; pU: pharmazeutischer Unternehmer; NSAR: nicht steroidales Antirheumatikum; TNF-α: Tumornekrosefaktor-alpha</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Ixekizumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, sowie erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, nachgewiesen durch erhöhtes CRP und / oder MRT, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben	34 740 ^b	Auf Grundlage der im Dossier herangezogenen Quellen und des Vorgehens des pU ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation tendenziell unterschätzt. In der Gesamtschau ist für die Fragestellung A1, A2 und B unter Berücksichtigung der Unsicherheiten von einer tendenziellen Unterschätzung auszugehen, da insbesondere Patientinnen und Patienten, die bisher noch nicht auf Biologika umgestellt wurden, vernachlässigt werden.
	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Fragestellung A1)	9172–10 700	
	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Fragestellung A2)	4586–6114	
	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und / oder MRT, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Fragestellung B)	19 454	
<p>a. Angabe des pU b. Mittelwert aus den Fragestellungen A1, A2 und B bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; CRP: C-reaktives Protein; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MRT: Magnetresonanztomografie</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Ixekizumab	<p>erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Fragestellung A1)</p> <p>und</p> <p>erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Fragestellung A2)</p> <p>und</p> <p>erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und / oder MRT, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Fragestellung B)</p>	18 087,16 ^b	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel.

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Adalimumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Fragestellung A1)	11 646,53 ^{c, d}	Die Arzneimittelkosten für Golimumab sind plausibel. Für Adalimumab, Etanercept sowie für Certolizumab pegol sind die Arzneimittelkosten in der Größenordnung plausibel, da der pU die Anzahl der Behandlungen pro Jahr auf volle Behandlungen abrundet. Die Angaben des pU zu den Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen sind nachvollziehbar. Für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen auf, die einmalig vor Therapiebeginn anfallen.
Certolizumab pegol	und erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Fragestellung A2)	19 643,74 ^c	
Etanercept	und erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver axialer Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer ankylosierenden Spondylitis, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und / oder MRT, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Fragestellung B)	17 033,21 ^c	
Golimumab		20 868,80 ^c	

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Secukinumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf die konventionelle Therapie nicht ausreichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Fragestellung A1) und erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis, die ungenügend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD ansprechen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Fragestellung A2)	10 343,44– 20 686,88 ^{b, e}	Die Arzneimittelkosten für Secukinumab sind plausibel. Für Infliximab sind die Arzneimittelkosten für die Untergrenze plausibel, für die Obergrenze in der Größenordnung plausibel, da der pU die Anzahl der Behandlungen pro Jahr rundet.
Infliximab		17 325,83– 23 254,85 ^f	Die Angaben des pU zu den Kosten gemäß Hilfstaxe für Infliximab sind in der Größenordnung plausibel. Für Infliximab führt der pU Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen auf, die einmalig vor Therapiebeginn anfallen.

a. Angabe des pU. Dargestellt sind lediglich die Angaben zu einem Mehrwertsteuersatz von 19 %.

b. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten.

c. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

d. Dargestellt sind lediglich die Angaben zu dem wirtschaftlichsten Präparat.

e. Die Untergrenze umfasst beide Erkrankungsformen, die Obergrenze ausschließlich die aktive ankylosierende Spondylitis.

f. Die Angaben beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum, CRP: C-reaktives Protein; GKV: gesetzliche Krankenversicherung;
MRT: Magnetresonanztomografie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind in der Fachinformation, der Gebrauchsinformation und im EU-Risk-Management-Plan dargestellt. Die folgenden Ausführungen beziehen sich – falls nicht explizit auf das Anwendungsgebiet hingewiesen wird – auf sämtliche Anwendungsgebiete von Ixezumab.

Das Präparat ist im Kühlschrank bei 2° bis 8° Celsius lichtgeschützt zu lagern; es darf nicht eingefroren werden.

Ixezumab ist für die Anwendung unter der Anleitung und Aufsicht eines Arztes vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der axSpA Erfahrung hat.

Die empfohlene Dosis für Patienten mit axSpA (nr-axSpA und AS) beträgt 160 mg (zwei 80 mg Injektionen) mittels subkutaner Injektion in Woche 0, gefolgt von 80 mg alle vier Wochen.

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

Bei Patienten, die nach 16 bis 20 Wochen nicht auf die Behandlung angesprochen haben, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

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

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

Falls eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, sollte die Verabreichung von Ixezumab sofort unterbrochen und eine geeignete Therapie begonnen werden.

Ixezumab wird für Patienten mit einer entzündlichen Darmerkrankung nicht empfohlen. Wenn ein Patient Anzeichen und Symptome einer entzündlichen Darmerkrankung oder eine

Exazerbation einer bereits existierenden entzündlichen Darmerkrankung entwickelt, sollte Ixezumab abgesetzt und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Ixezumab sollte nicht gleichzeitig mit Lebendimpfstoffen angewendet werden.

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

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

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

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

Bei älteren Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Eli Lilly. A study of ixekizumab (LY2439821) in bDMARD-naive participants with radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.11.2019 [Zugriff: 24.08.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02696785>.
3. Lilly. Taltz: Fachinformation [online]. 06.2020 [Zugriff: 28.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
4. Eli Lilly. A study of ixekizumab (LY2439821) in TNF inhibitor experienced participants with radiographic axial spondyloarthritis (COAST-W): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.06.2020 [Zugriff: 01.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02696798>.
5. Eli Lilly. A study of ixekizumab (LY2439821) in participants with nonradiographic axial spondyloarthritis (COAST-X): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.03.2020 [Zugriff: 01.09.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02757352>.
6. LinkCare. Claims data study on AxSpa patients in Germany. 2020.
7. Bundesministerium für Gesundheit. KM 6-Statistik [online]. [Zugriff: 18.06.2020]. URL: <http://www.gbe-bund.de>.
8. Kiltz U, Braun J, Becker A, Chenot JF, Dreimann M, Hammel L 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.
9. Braun J, Mosch T, Fischer I, Kiltz U. Identifikation von Patienten mit axialer Spondyloarthritis in der Primärversorgung (AWAREStudie). Z Rheumatol 2019; 78: 568–576.
10. Baraliakos X, Braun J. Non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: what are the similarities and differences? RMD Open 2015; 1(Suppl 1): e000053.
11. Deodhar A, Yu D. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. Semin Arthritis Rheum 2017; 47: 343–350.

12. 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.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Secukinumab (neues Anwendungsgebiet): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-53 [online]. 10.03.2016 [Zugriff: 08.04.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 374). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-53_Secukinumab-neues-Anwendungsgebiet_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
14. U. C. B. Pharma. Fachinformation; Cimzia 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: 06.2019). 2019.
15. Pfizer Pharma. Fachinformation. Enbrel 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen (Stand: 11.2019). 2019.
16. MSD Sharp Dohme. Fachinformation; Simponi 50 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Stand: 04.2019). 2019.
17. MSD Sharp Dohme. Fachinformation; REMICADE 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 09.2019). 2019.
18. Novartis Pharma. Fachinformation; Cosentyx 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand: 04.2020).
19. Mylan. Hulio 40 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Hulio 40 mg Injektionslösung im Fertigpen: Fachinformation [online]. 02.2020 [Zugriff: 28.09.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
20. Destatis. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. [Zugriff: 18.06.2020]. URL: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=68114492&nummer=223&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=62253396.
21. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). *Bundesgesetzblatt Teil 1 2020; (31): 1512-1516*.

Anhang A – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Detert, Jacqueline	ja	ja	ja	nein	ja	nein	nein

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?