



(20532) TALTZ, Eli Lilly (Suisse) SA

Änderung der Limitierung von TALTZ per 1. Dezember 2022

1 Zulassung Swissmedic

TALTZ wurde von Swissmedic per 16. Dezember 2016 mit folgender Indikation zugelassen:

- **Plaque-Psoriasis**
TALTZ ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis indiziert, die auf andere systemische Therapien (einschliesslich Ciclosporin oder Methotrexat oder PUVA) nicht angesprochen haben, bei denen diese Therapien kontraindiziert sind oder die diese Therapien nicht tolerieren.
- **Psoriasis-Arthritis**
TALTZ, alleine oder in Kombination mit konventionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD, disease-modifying anti-rheumatic drugs), ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis indiziert, die auf eine Behandlung mit einem oder mehreren DMARDs unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.
- **Axiale Spondyloarthritis**
Ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew)
TALTZ ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie (z.B. nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente [NSAIDs]) unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen.

Neu wird die Vergütung in folgender Indikation beantragt (GÄL nach Befristung):

- **Axiale Spondyloarthritis**
Ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew)
TALTZ ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie (z.B. nichtsteroidale entzündungshemmende Medikamente [NSAIDs]) unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen.

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

TALTZ (Ixekizumab; IXE) ist ein humanisierter, monoklonaler IgG4 Antikörper mit hoher Affinität und Spezifität für IL-17A. IL-17A ist ein proinflammatorischer Mediator, der an der Pathologie der ankylosierenden Spondylitis beteiligt ist. Durch Bindung von IL-17A neutralisiert TALTZ den Signalweg und hemmt dadurch die schädigenden Prozesse dieser heterogenen und progressiven Erkrankungen. Bei der ankylosierenden Spondylitis spielt der IL-17A-Ligand eine wichtige Rolle durch die Zunahme der Entzündungen, die zu erosiven Knochenschäden und pathologischer Knochenneubildung führt.

Standard of Care

Die axiale Spondyloarthritis (AxSpA) vereint eine Gruppe entzündlicher rheumatischer Erkrankungen, die durch Entzündung des axialen und peripheren Skeletts gekennzeichnet ist. Sie kann weiter eingeteilt werden in:

- Radiographische AxSpA (rad-AxSpA) oder ankylosierende Spondylitis (AS) oder Morbus Bechterew. Die Diagnose der radiographischen Form erfordert -unter anderem- radiographische Zeichen einer strukturellen Schädigung des Iliosakralgelenks.
- Nicht-radiographische AxSpA (non-rad AxSpA). Patienten mit non-rad AxSpA weisen eine ähnliche Belastung durch die Erkrankung auf, ohne radiographische Anzeichen für eine Schädigung des Iliosakralgelenks. Ein Teil der non-rad AxSpA Patienten wird im Laufe der Erkrankung auf Röntgenbildern sichtbare Läsionen entwickeln.

Es wird geschätzt, dass etwa 50% der AxSpA Patienten radiologische Läsionen haben und daher zur rad-AxSpA gehören.

Bisher in dieser Indikation und Therapielinie bei ankylosierender Spondylitis (AS) eingesetzt:

- TNF-alpha-Hemmer: Etanercept* (ENBREL und Biosimilar), Adalimumab* (HUMIRA und Biosimilar), Infliximab* (REMICADE und Biosimilar), Golimumab* (SIMPONI), Certolizumab* (CIMZIA)
- IL-17 Inhibitor Secukinumab* (COSENTYX)

* vergütet (Stand 2022)

Die wichtigsten Instrumente zur Beurteilung der Krankheitsaktivität sind ASAS, BASDAI und ASDAS Scores. Diese Scores messen verschiedene Aspekte der Krankheit wie z.B. die Beurteilung der Krankheitsaktivität aus Patientensicht, Schmerzen, Müdigkeit, periphere Arthritis, Intensität und Dauer der Morgensteifigkeit.

Das Therapie-Ansprechen wird u.a. wie folgt gemessen:

- ASAS20 (Verbesserung um $\geq 20\%$ und ≥ 1 Einheit in mind. 3 von 4 Domänen sowie keine Verschlechterung von $\geq 20\%$ und ≥ 1 Einheit in der verbleibenden Domäne)
- ASAS40 (Verbesserung um $\geq 40\%$ und ≥ 2 Einheiten in mind. 3 von 4 Domänen sowie keine Verschlechterung in der verbleibenden Domäne)
- BASDAI50 (50% Verbesserung vom BASDAI-Ausgangswert)
- ASDAS: Kombiniertes Index (aus 5 Variablen) zur Beurteilung der Erkrankungsaktivität bei AS
 - ASDAS < 2.1 : niedrige Krankheitsaktivität
 - ASDAS < 1.3 : inaktive Erkrankung oder "Remission"
- SPARCC (SpondyloArthritis Research Consortium of Canada) Score
- mSASSS: Ankylosing Spondylitis Spinal Score, Bewertungssystem für radiologische Bilder der lateralen Lumbal- und Halswirbelsäule, dient der langfristigen Beurteilung.

Studienlage

Für die Therapie der axialen Spondyloarthritis (axSpA) wurde TALTZ in zwei Placebo-kontrollierten Studien (COAST-V; COAST-W) bei radiographischer axialer Spondyloarthritis untersucht. Die Verlängerungsstudie über zwei weitere Jahre mit dem Namen COAST-Y, in welche Patienten eingeschlossen wurden, die eine der 2 oben erwähnten Studien abgeschlossen haben, untersuchte die Langzeitwirksamkeit von TALTZ.

Die untenstehende Tabelle gibt eine Übersicht zu den durchgeführten Studien. Zur Langzeitstudie COAST-Y werden im vorliegenden Gesuch die 3 in der Tabelle aufgeführten Publikationen diskutiert.

Studienname		Patienten- gruppe	Studienarme	Studienendpunkt Primärer Endpunkt	Studiendauer	Publikationen		BAG Dossier Datum
COAST-V	Zulassungsstudien	bDMARD naiv	IXE Q2W IXE Q4W ADA PBO	ASA40 Ansprechen nach 16 Wochen Überlegenheit vs. PBO	52 Wochen	Primäres Manuskript (16 Wochen) Van der Heijde et al. 2018 [4]	Daten kombiniert in Woche 52 Dougados et al. 2020 [6]	Neu- aufnahme November 2020
COAST-W		Erfahrung mit TNF-Inhibitoren	IXE Q2W IXE Q4W PBO	ASA40 Ansprechen nach 16 Wochen Überlegenheit vs. PBO	52 Wochen	Primäres Manuskript (16 Wochen) Deadhar et al. 2019 [5]		
COAST-Y	Erweiterungsstudie	Patienten, die Woche 52 der COAST-V/W/X abgeschlossen haben		Patienten (%) in Remission ohne Schub bis Woche 116 Überlegenheit vs. PBO	156 Wochen	Landewé et al. 2021 [7]	Derzeitiges Dossier	
Neu				ASAS40-Ansprechen nach 116 Wochen	52 Wochen der Zulassungsstudien (COAST-V/W) + 104 Wochen der Erweiterungsstudie	Braun et al. 2021 [8]		
				Radiographische Progression zwischen COAST V/W Woche 0 und COAST-Y Woche 108		Van der Heijde et al. 2022 [9]		

Tabelle 1 - AS klinisches Studienprogramm im Überblick und dazu gehörende Publikationen

Abkürzungen: ADA: Adalimumab; bDMARDs: biologic Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs, biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika; IXE: Ixekizumab; PBO: Placebo; Q2W: einmal alle zwei Wochen; Q4W: einmal alle vier Wochen.

Studie 1 – COAST-V (RHBV)

Van der Heijde D. et al. Ixekizumab, an interleukin-17A antagonist in the treatment of ankylosing spondylitis or radiographic axial spondyloarthritis in patients previously untreated with biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (COAST-V): 16 week results of a phase 3 randomised, double-blind, active-controlled and placebo-controlled trial. Lancet 2018; 392(10163): 2441–2451

Dougados M. et al. Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). Ann Rheum Dis, 2020. 79(2): p. 176-185. → Publikation nicht eingereicht

Design

Randomisierte, multizentrische, doppelblinde, aktiv- und Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie über 52 Wochen.

341 bDMARD-naive Patienten

Wichtigste Einschlusskriterien:

- Männer oder Frauen im Alter ≥ 18 Jahre
- Sakroiliitis (modifizierte NewYork-Kriterien, auf Basis einer zentralen Beurteilung) und ≥ 1 SpA Merkmal (gemäss ASAS-Kriterien). Dies ist der Nachweis, dass es sich bei der Erkrankung um radiographische AsSpA handelt.
- Aktive Erkrankung (BASDAI ≥ 4 und Rückenschmerzen ≥ 4 auf einer numerischen Bewertungsskala (NRS))
- Unzureichendes Ansprechen auf ≥ 2 NSAIDs oder Vorgeschichte mit Unverträglichkeit von NSAIDs
- Rückenschmerzen über ≥ 3 Monate mit einem Alter von < 45 Jahren bei Beginn.

Wichtigste Ausschlusskriterien:

- Vollständige Ankylose der Wirbelsäule (nach Einschätzung des Prüfarztes)
- Frühere oder derzeitige Therapie mit Biologika (bDMARD)

Die weitere Behandlung mit NSAIDs, protokolldefinierten csDMARDs, oralen Glukokortikoiden und Opioiden war erlaubt.

Intervention

- TALTZ (Ixeikizumab) 80 mg alle 2 Wochen (Q2W) n=83
- TALTZ (Ixeikizumab) 80 mg alle 4 Wochen (Q4W) n=81 → *zugelassene Dosierung*
- HUMIRA (Adalimumab) 40 mg alle 2 Wochen (Q2W) n=90
- Placebo n=87

Alle Patienten, die in Woche 0 oder Woche 16 einem TALTZ-Arm zugeordnet wurden, wurden im Verhältnis 1:1 auf eine Anfangsdosis von entweder 80 mg (eine Injektion) oder 160 mg (zwei Injektionen) randomisiert.

Die mit Placebo oder Adalimumab behandelten Patienten wurden in Woche 16 neu randomisiert um TALTZ 80 mg Q2W oder Q4W zu erhalten.

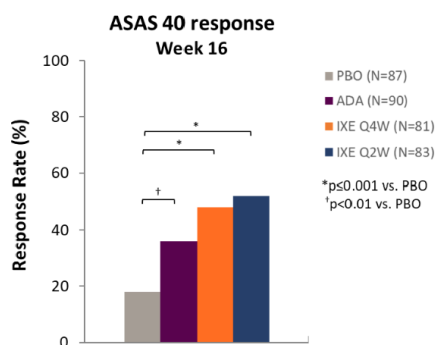
Die Studie war nicht darauf ausgelegt, die Äquivalenz oder Nichtunterlegenheit der aktiven Behandlungsgruppen untereinander zu testen.

Primärer Endpunkt

Prozentsatz von Patienten, die in Woche 16 ein Assessment of Spondyloarthritis International Society 40 (ASAS40) - Ansprechen erreichten.

Resultat:

TALTZ Q2W: 52% ($p < 0.0001$), TALTZ Q4W: 48% ($p < 0.0001$), Placebo: 18%. HUMIRA: 36%.

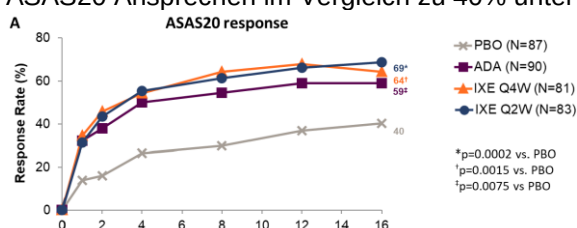


Wichtigste Sekundäre Endpunkte

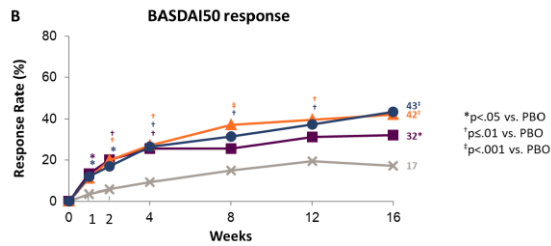
- Anteil Patienten mit erreichtem ASAS20 Ansprechen in Woche 16
- Anteil Patienten mit erreichtem BASDAI50 Ansprechen in Woche 16
- Veränderung des ASDAS in Woche 16 gegenüber dem Ausgangswert
- Veränderung des BASFI in Woche 16 gegenüber dem Ausgangswert
- Anteil Patienten mit erreichtem ASDAS <1.3 inactive disease (ASDAS-ID)
- Veränderung des MRI der Wirbelsäule in Woche 16 gegenüber dem Ausgangswert (SPARCC)
- Veränderung des SF-36 Physical Component Score in Woche 16 gegenüber dem Ausgangswert (SF-36 PCS)
- Veränderung des ASAS-Health Index in Woche 16 gegenüber dem Ausgangswert (HI)

Resultate:

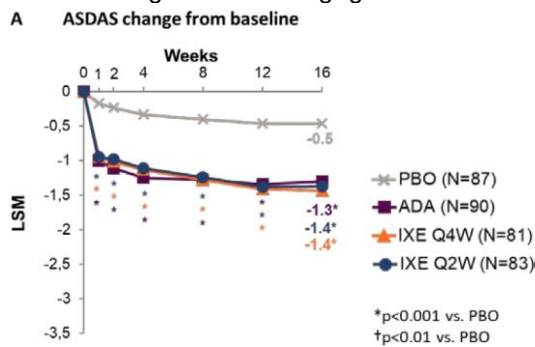
- 69% der Patienten unter Taltz Q2W und 64% der Patienten unter Taltz Q4W erreichten ein ASAS20 Ansprechen im Vergleich zu 40% unter Placebo.



- 43% der Patienten unter Taltz Q2W und 42% der Patienten unter Taltz Q4W erreichten ein BASDAI50 Ansprechen im Vergleich zu 17% unter Placebo. 32% der Patienten unter Humira erreichten ein BASDAI50 Ansprechen.

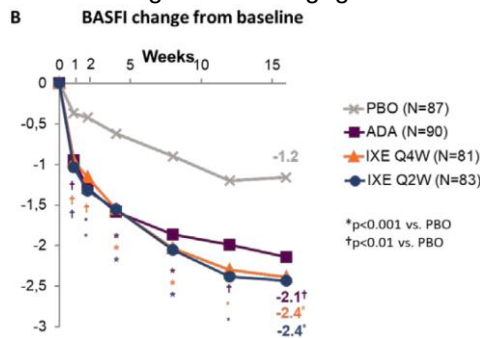


- Veränderung des ASDAS gegenüber dem Ausgangswert



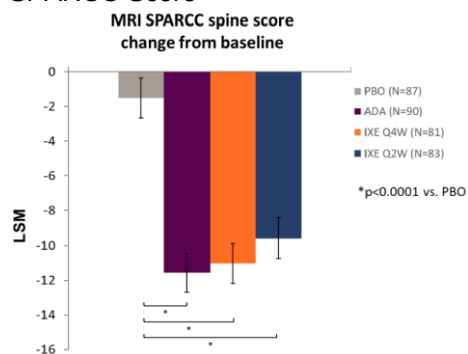
LSM: Least Squares Mean, mittlere kleinste Quadrate

- Veränderung des BASFI gegenüber dem Ausgangswert



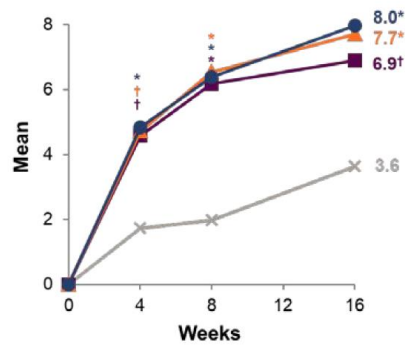
- Anteil Patienten mit erreichtem ASDAS <1.3 inactive disease (ASDAS-ID)
In Woche 16 erreichten 11% und 16% der Patienten unter Taltz Q2W und Q4W eine Remission im Vergleich zu 2% unter Placebo.

- SPARCC Score



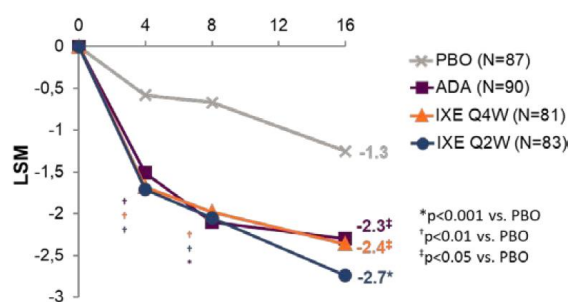
- SF-36 Physical Component Score

A SF-36 Physical Component Score



- ASAS Health Index Score

B ASAS Health Index



- Die 160 mg Anfangsdosis führte zu keiner Verbesserung der Resultate in Woche 16. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der 160 mg und der 80 mg Anfangsdosis bezüglich des ASAS40 Ansprechens unter Taltz Q2W (p=0.459) und Taltz Q4W (p=0.728).

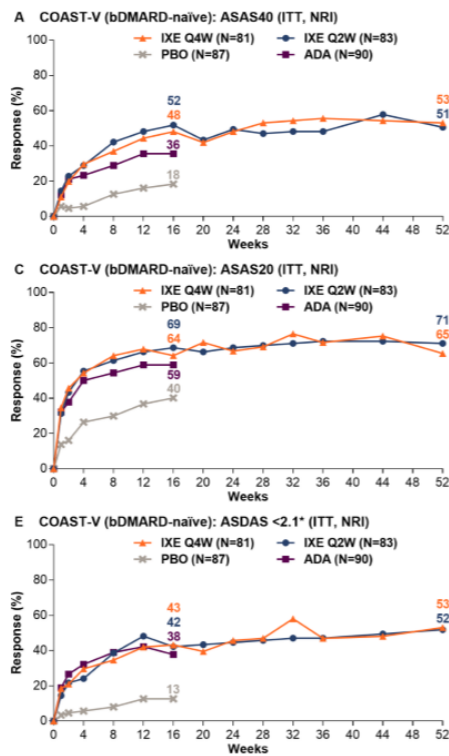
Resultateübersicht:

	Placebo (n=87)			Ixekizumab Q2W (n=83)			Ixekizumab Q4W (n=81)		
	Response	p value	Difference vs placebo (95% CI)	Response	p value	Difference vs placebo (95% CI)	Response	p value	Difference vs placebo (95% CI)
Intention-to-treat population									
Patients achieving response									
ASAS40	16 (18%)	0.0053	17.2% (4.4-30.0)	43 (52%)	<0.0001	33.4% (19.9-46.9)	39 (48%)	<0.0001	29.8% (16.2-43.3)
ASAS20	35 (40%)	0.0075	18.7% (4.2-33.1)	57 (69%)	0.0002	28.4% (14.1-42.8)	52 (64%)	0.0015	24.0% (9.3-38.6)
BASDAI50	15 (17%)	0.0119	15.0% (2.5-27.5)	36 (43%)	0.0002	26.1% (12.8-39.4)	34 (42%)	0.0003	24.7% (11.4-38.1)
ASDAS <1.3 (inactive disease)	2 (2%)	0.0087	13.3% (5.1-21.4)	9 (11%)	0.0405	8.5% (1.2-15.9)	13 (16%)	0.0074	13.8% (5.2-22.3)
ASDAS <2.1 (low disease activity)	11 (13%)	0.0002	25.1% (12.9-37.3)	35 (42%)	<0.0001	29.5% (16.8-42.2)	35 (43%)	<0.0001	30.6% (17.7-43.4)
Least squares mean change from baseline (SE)									
ASDAS	-0.46 (0.10)	<0.0001	-0.84 (-1.11 to -0.57)	-1.37 (0.10)	<0.0001	-0.91 (-1.18 to -0.63)	-1.43 (0.10)	<0.0001	-0.97 (-1.25 to -0.70)
CRP concentration, mg/L	1.43 (1.92)	0.0014	-8.63 (-13.89 to -3.37)	-6.57 (1.96)	0.0036	-7.99 (-13.35 to -2.63)	-5.21 (1.98)	0.0161	-6.64 (-12.03 to -1.24)
BASFI	-1.16 (0.22)	0.0012	-0.97 (-1.56 to -0.39)	-2.43 (0.22)	<0.0001	-1.27 (-1.86 to -0.67)	-2.39 (0.22)	<0.0001	-1.22 (-1.83 to -0.62)
MRI SPARCC spine score	-1.51 (1.15)	<0.0001	-10.07 (-13.2 to -6.9)	-9.58 (1.17)	<0.0001	-8.08 (-11.2 to -4.9)	-11.02 (1.16)	<0.0001	-9.51 (-12.6 to -6.4)
MRI SPARCC sacroiliac joint score	0.92 (0.58)	<0.0001	-5.13 (-6.7 to -3.5)	-4.25 (0.59)	<0.0001	-5.17 (-6.8 to -3.6)	-3.97 (0.59)	<0.0001	-4.89 (-6.5 to -3.3)
SF-36 PCS	3.64 (0.75)	0.0020	3.26 (1.20-5.31)	7.97 (0.77)	<0.0001	4.33 (2.23-6.42)	7.70 (0.78)	0.0002	4.05 (1.94-6.16)
ASAS Health Index	-1.25 (0.30)	0.0122	-1.05 (-1.87 to -0.23)	-2.74 (0.31)	0.0005	-1.49 (-2.32 to -0.66)	-2.36 (0.31)	0.010	-1.11 (-1.95 to -0.27)
Per protocol set									
Patients achieving response									
ASAS40	14/79 (18%)	0.0031	20.4% (6.7-34.2)	40/74 (54%)	<0.0001	36.3% (22.2-50.5)	38/76 (50%)	<0.0001	32.3% (18.2-46.3)

p-values are for comparisons with placebo. Score ranges for continuous outcome measures are 0-10 for BASFI, 0-414 for MRI SPARCC spine score; 0-72 for the MRI SPARCC sacroiliac joint score; 0-100 for the SF-36 PCS; and 0-17 for the ASAS Health Index. Adalimumab represents an active reference group; the study was not powered to test equivalence or non-inferiority of active treatment groups to each other, including ixekizumab versus adalimumab. Q2W=every two weeks. Q4W=every four weeks. ASAS=Assessment of SpondyloArthritis international Society. BASDAI=Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. ASDAS=Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score. CRP=C-reactive protein. BASFI=Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. SPARCC=Spondyloarthritis Research Consortium of Canada. SF-36 PCS=Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey Physical Component Score.

Table 2: Efficacy endpoints at week 16 of the COAST-V study

Resultate Verlängerungsphase bis Woche 52:



Resultate für Patienten, die während 52 Wochen mit IXE Q4W bzw. IXE Q2W behandelt wurden:

	COAST-V (bDMARD-naïve)			
	IXE Q4W (n=81)		IXE Q2W (n=83)	
Patients achieving response, n (%)				
<i>NRI</i>	Week 16	Week 52	Week 16	Week 52
ASAS40	39 (48.1)	43 (53.1)	43 (51.8)	42 (50.6)
ASAS20	52 (64.2)	53 (65.4)	57 (68.7)	59 (71.1)
ASAS partial remission	12 (14.8)	22 (27.2)	12 (14.5)	20 (24.1)
ASDAS clinically important improvement	50 (61.7)	51 (63.0)	50 (60.2)	51 (61.4)
ASDAS major improvement	24 (29.6)	30 (37.0)	19 (22.9)	29 (34.9)
ASDAS <2.1 (low disease activity)	35 (43.2)	43 (53.1)	35 (42.2)	43 (51.8)
ASDAS <1.3 (inactive disease)	13 (16.0)	18 (22.2)	9 (10.8)	16 (19.3)
BASDAI50	34 (42.0)	40 (49.4)	36 (43.4)	37 (44.6)
Mean change from baseline (SD)				
<i>mBOCF†</i>	Week 16	Week 52	Week 16	Week 52
ASDAS	−1.4 (1.2)	−1.6 (1.1)	−1.4 (1.0)	−1.6 (1.0)
BASDAI	−3.0 (2.4)	−3.3 (2.5)	−2.7 (2.1)	−3.1 (2.3)
BASFI	−2.4 (2.3)	−2.8 (2.5)	−2.5 (2.2)	−2.8 (2.4)
SF-36 PCS‡	7.6 (8.4)	8.3 (9.5)	7.8 (7.0)	8.1 (7.5)
ASAS Health Index	−2.3 (3.3)	−2.7 (3.3)	−2.8 (3.2)	−3.3 (3.6)
SPARCC MRI spine score§	−8.9 (16.2)	−8.8 (17.3)	−8.7 (16.5)	−8.5 (15.9)
SPARCC MRI sacroiliac joint score¶	−3.4 (7.6)	−3.3 (8.7)	−4.1 (7.3)	−4.2 (7.5)
CRP, mg/L	−6.8 (16.7)	−9.2 (12.4)	−8.4 (15.7)	−9.6 (14.5)

Studie 2– COAST-W (RHBW)

Deodhar A. et al. Efficacy and Safety of Ixekizumab in the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis: Sixteen-Week Results From a Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients With Prior Inadequate Response to or Intolerance of Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Rheumatol*, 2019. 71(4): 599-611.

Dougados M. et al. Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). *Ann Rheum Dis*, 2020. 79(2): p. 176-185. → Publikation nicht eingereicht

Design

Randomisierte, multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase 3 Studie über 52 Wochen. 316 Patienten.

90% hatten ein unzureichendes Ansprechen und 10% hatten eine Unverträglichkeit auf TNF α -Inhibitoren.

Wichtigste Einschlusskriterien:

- Männer oder Frauen im Alter ≥ 18 Jahre
- Rückenschmerzen über ≥ 3 Monate mit einem Alter von < 45 Jahren bei Beginn
- Sakroiliitis (modifizierte New York-Kriterien, auf Basis einer zentralen Beurteilung) und ≥ 1 SpA Merkmal (gemäss ASAS-Kriterien). Dies sichert die radiographische Ausprägung der Erkrankung.
- Aktive Erkrankung (BASDAI ≥ 4 und Rückenschmerzen ≥ 4 auf einer NRS)
- Vorgängiger Abbruch der Therapie mit 1-2 TNF-Inhibitoren aufgrund von Unverträglichkeit oder unzureichendem Ansprechen. Therapie über mind. 12 Wochen.

Wichtigste Ausschlusskriterien:

- Vollständige Ankylose der Wirbelsäule (nach Einschätzung des Prüfarztes)
- Aktiver Morbus Crohn (CD) oder aktive Colitis ulcerosa (UC) (Patienten mit CD oder UC in der Vorgeschichte konnten eingeschlossen werden, wenn seit ≥ 6 Monaten vor Studienbeginn keine Exazerbation aufgetreten war und, sofern derzeit eine Behandlung durchgeführt wurde, diese seit ≥ 6 Monaten vor Randomisierung stabil war.) Somit wurden einige Patienten mit vorheriger oder stabiler IBD in die Studie eingeschlossen.
- Aktive anteriore Uveitis (AU) (akute Episode) in den 4 Wochen vor Randomisierung.
- Frühere oder derzeitige Therapie mit anderen Biologika als vorausgegangene TNF-Inhibitoren oder Immunmodulatoren.

Die weitere Behandlung mit NSAIDs, Sulfasalazin, Methotrexat, Prednison oder Äquivalent war erlaubt.

27.2% der Patienten erhielten Sulfasalazin oder Methotrexat zum Studienstart.

63% der Patienten hatten zuvor 1 TNF-Inhibitor und 37% 2 TNF-Inhibitoren verwendet.

Intervention

- TALTZ (Ixekizumab) 80 mg alle 2 Wochen (Q2W) n=98
- TALTZ (Ixekizumab) 80 mg alle 4 Wochen (Q4W) n=114 → *zugelassene Dosierung*
- Placebo n=104

Alle Patienten, die in Woche 0 oder Woche 16 einem TALTZ-Arm zugeordnet wurden, wurden im Verhältnis 1:1 auf eine Anfangsdosis von entweder 80 mg (eine Injektion) oder 160 mg (zwei Injektionen) randomisiert.

Die mit Placebo behandelten Patienten wurden in Woche 16 neu randomisiert, um Taltz zu erhalten (80 mg Q2W oder Q4W).

Begleitmedikationen wie Sulfasalazin, Methotrexat oder Prednison konnten nicht verändert werden, ausser aus Sicherheitsgründen.

Primärer Endpunkt

Prozentsatz von Patienten, die in **Woche 16** ein Assessment of Spondyloarthritis International Society 40 (ASAS40) -Ansprechen erreichten.

Resultat

TALTZ Q2W: 30.6% (p=0.003), TALTZ Q4W: 25.4% (p=0.017), Placebo: 12.5%.

Sekundäre Endpunkte

Wesentliche sekundäre Endpunkte (alle in Woche 16)

- Anteil Patienten mit erreichtem ASAS20 Ansprechen
- Veränderung des ASDAS gegenüber dem Ausgangswert
- Veränderung des BASDAI gegenüber dem Ausgangswert
- Veränderung des BASFI gegenüber dem Ausgangswert
- Anteil Patienten mit erreichter ASDAS <2.1
- Veränderung des SF-36 Physical Component Score gegenüber dem Ausgangswert (SF-36 PCS)
- Veränderung des ASAS-Health Index gegenüber dem Ausgangswert (HI)
- Veränderung im MRI der Wirbelsäule gegenüber dem Ausgangswert (SPARCC)

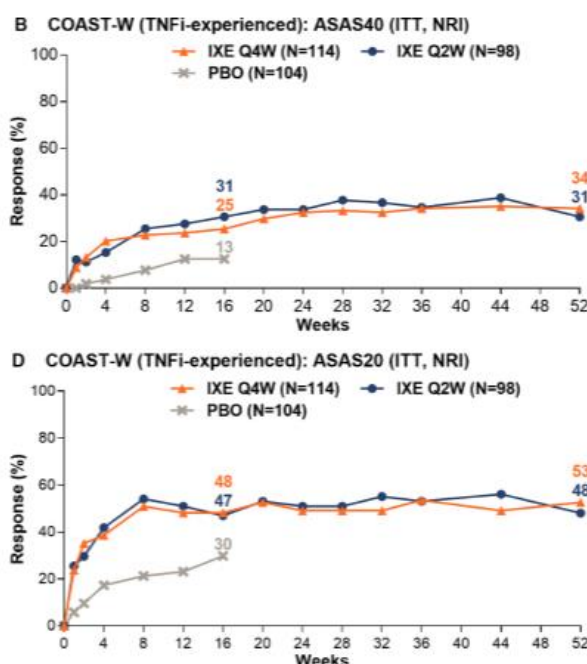
Resultate:

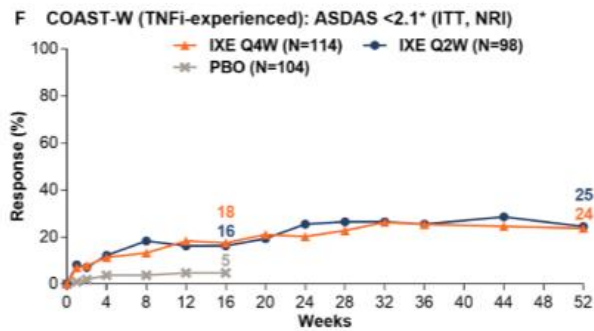
- 46.9% der Patienten unter Taltz Q2W und 48.2% der Patienten unter Taltz Q4W erreichten ein ASAS20 Ansprechen im Vergleich zu 29.8% unter Placebo.
 - Veränderung des ASDAS (LSM): -0.11 Placebo, -1.16, IXE Q4W, -1.13 IXE Q2W
 - Veränderung des BASDAI (LSM): -0.92 Placebo, -2.17, IXE Q4W, -2.09 IXE Q2W
 - Veränderung des BASFI (LSM): -0.64 Placebo, -1.69 IXE Q4W, -1.92 IXE Q2W
 - Anteil Patienten mit erreichter ASDAS <2.1: 4.8% Placebo, 17.5% IXE Q4W, 16.3% IXE Q2W
 - Veränderung des SF-36 (LSM): 1.36 Placebo, 6.58 IXE Q4W, 6.12 IXE Q2W
 - Veränderung des ASAS HI (LSM): -0.89 Placebo, -1.92 IXE Q4W, -1.58 IXE Q2W
 - Veränderung im MRI (LSM): 3.29 Placebo, -2.99 IXE Q4W, -3.97 IXE Q2W
- (LSM) = least squares mean.

Alle Vergleiche zu Placebo waren statistisch signifikant mit der Ausnahme von ASAS HI für IXE Q2W.

Das Ansprechen der Patienten war unabhängig von der Begleittherapie und unabhängig von der Anzahl der zuvor eingesetzten TNF α -Inhibitoren.

Resultate Verlängerungsphase bis Woche 52:





Resultate für Patienten, die während 52 Wochen mit IXE Q4W bzw. IXE Q2W behandelt wurden:

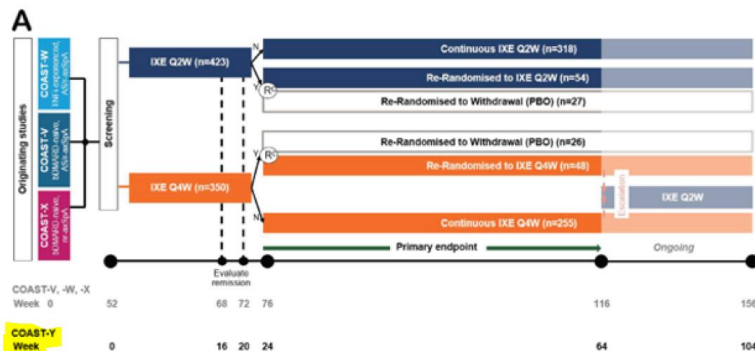
	COAST-W (TNFi-experienced)			
	IXE Q4W (n=114)		IXE Q2W (n=98)	
Patients achieving response, n (%)				
<i>NRI</i>	Week 16	Week 52	Week 16	Week 52
ASAS40	29 (25.4)	39 (34.2)	30 (30.6)	30 (30.6)
ASAS20	55 (48.2)	60 (52.6)	46 (46.9)	47 (48.0)
ASAS partial remission	7 (6.1)	13 (11.4)	5 (5.1)	8 (8.2)
ASDAS clinically important improvement	51 (44.7)	53 (46.5)	48 (49.0)	44 (44.9)
ASDAS major improvement	18 (15.8)	27 (23.7)	21 (21.4)	26 (26.5)
ASDAS <2.1 (low disease activity)	20 (17.5)	27 (23.7)	16 (16.3)	24 (24.5)
ASDAS <1.3 (inactive disease)	4 (3.5)	10 (8.8)	5 (5.1)	4 (4.1)
BASDAI50	25 (21.9)	31 (27.2)	23 (23.5)	27 (27.6)
Mean change from baseline (SD)				
<i>mBOCF†</i>	Week 16	Week 52	Week 16	Week 52
ASDAS	-1.1 (1.0)	-1.2 (1.1)	-1.2 (1.1)	-1.3 (1.2)
BASDAI	-2.1 (2.0)	-2.4 (2.4)	-2.1 (2.3)	-2.4 (2.3)
BASFI	-1.6 (2.1)	-2.1 (2.5)	-1.9 (2.3)	-2.1 (2.3)
SF-36 PCS‡	6.3 (7.5)	6.5 (8.5)	6.0 (7.7)	7.1 (7.6)
ASAS Health Index	-2.0 (3.1)	-2.3 (3.7)	-1.8 (3.9)	-2.5 (3.5)
SPARCC MRI spine score§	-3.2 (8.3)	NA	-5.1 (11.9)	NA
SPARCC MRI sacroiliac joint score¶	NA	NA	NA	NA
CRP, mg/L	-11.5 (30.1)	-10.4 (31.1)	-10.3 (19.3)	-10.0 (18.5)

Studie 3 – Landewé R.B. et al. Continuing versus withdrawing ixekizumab treatment in patients with axial spondyloarthritis who achieved remission: efficacy and safety results from a placebo-controlled, randomized withdrawal study (COAST-Y). Ann Rheum Dis, 2021; 80: 1022-1030.

Design

Randomisierte, multizentrische, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Erweiterungsstudie Phase 3 über 104 Wochen mit einer offenen Einführungsphase über 24 Wochen und einer anschliessenden Absetz-Wiedertherapie-Phase.

In die Studie COAST-Y wurden Patienten aus der COAST-V, COAST-W und COAST-X eingeschlossen, welche über 52 Wochen liefen (siehe Studie 1 und 2). Bei der COAST-X handelt es sich um die Zulassungsstudie für die non-rad AxSpA.



Intervention

Einführungsphase (24 Wochen): Fortsetzen der Dosis, die in Woche 52 der ursprünglichen Studie angewendet wurde:

- 80 mg IXE Q2W
- 80 mg IXE Q4W (in der Schweiz zugelassene Dosierung)

Patienten, die in der COAST-X Studie Placebo erhielten, wurde der Gruppe IXE Q4W zugeteilt.

Absetz-Wiedertherapie-Phase:

- Patienten mit erreichter Remission (n=157), definiert als ein ASDAS < 1.3 mindestens einmal in Woche 16 oder Woche 20 und < 2.1 in Woche 16 und Woche 20 wurden in Woche 24 gleichmässig randomisiert: IXE Q2W, IXE Q4W oder Placebo in einem Randomisierungsverhältnis von 1:1:1.
- Patienten, die keine Remission erreichten, setzten die Therapie mit IXE wie gehabt fort.

In der vorliegenden Studie (Studie 3) wurden die Daten der Patienten mit Remission ausgewertet.

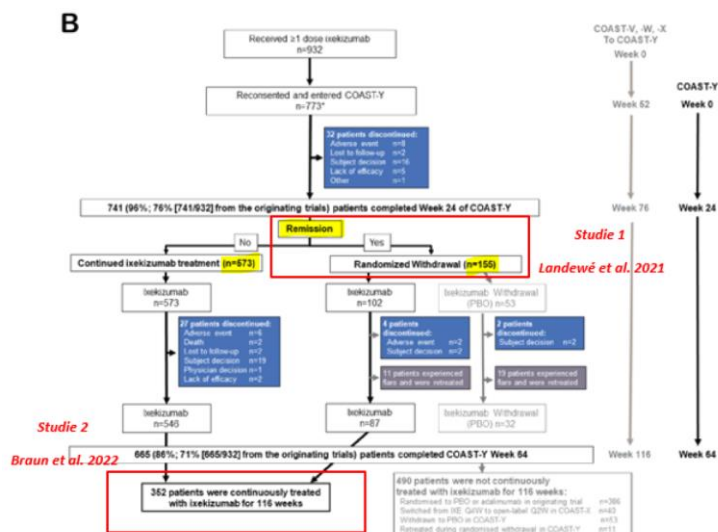


Abbildung 1: Studiendesign (A) und Patientendisposition in den drei ursprünglichen Studien zu Ixekizumab bei axialer Spondyloarthritis und in der COAST-Y (B).

Untenstehende Tabelle zeigt die Demographie und Merkmale der Erkrankung zu Studienbeginn in der ITT-Population:

	Lead-in period (N=773)	Randomised withdrawal-retreatment period (N=155)			
	All entered patients N=773	Withdrawn to placebo N=53	IXE Q4W N=48	IXE Q2W N=54	Combined IXE N=102
Baseline demographics at week 0					
Age (years)	43.2 (12.3)	38.5 (12.7)	36.5 (9.7)	38.4 (10.8)	37.5 (10.3)
Sex, n (%)					
Male	551 (71%)	38 (72%)	38 (79%)	40 (74%)	78 (76%)
Race, n (%)					
White	562 (73%)	35 (66%)	31 (65%)	31 (57%)	62 (61%)
Asian	155 (20%)	13 (25%)	15 (31%)	15 (28%)	30 (29%)
Other	54 (7%)	5 (9%)	2 (4%)	8 (15%)	10 (10%)
BMI (kg/m ²)	27.5 (5.4)	25.5 (3.9)	25.9 (4.5)	25.9 (4.7)	25.9 (4.6)
axSpA symptom duration (years)	15.5 (10.3)	12.6 (9.6)	12.6 (7.5)	12.9 (8.6)	12.7 (8.0)
axSpA diagnosis duration (years)	8.3 (8.0)	6.6 (7.5)	7.1 (7.0)	7.6 (8.4)	7.4 (7.7)
HLA-B27 positive, n (%)	643 (84%)	45 (85%)	43 (90%)	49 (91%)	92 (90%)
csDMARDs use, n (%)	275 (36%)	21 (40%)	18 (38%)	24 (44%)	42 (41%)
NSAID use, n (%)	682 (88%)	50 (94%)	44 (92%)	51 (94%)	95 (93%)
Prior TNFi use, n (%)					
0	537 (70%)	44 (83%)	39 (81%)	46 (85%)	85 (83%)
1	158 (20%)	9 (17%)	3 (6%)	8 (15%)	11 (11%)
2	78 (10%)	0	6 (13%)	0	6 (6%)
Originating study, n (%)					
COAST-V (r-axSpA, bDMARD-naïve)	291 (38%)	24 (45%)	25 (52%)	22 (41%)	47 (46%)
COAST-W (r-axSpA, TNFi-experienced)	236 (31%)	9 (17%)	9 (19%)	8 (15%)	17 (17%)
COAST-X (nr-axSpA, bDMARD-naïve)	246 (32%)	20 (38%)	14 (29%)	24 (44%)	38 (37%)

Wichtige Einschlusskriterien (siehe Studie 1 und 2)

- Patienten mit AS und non-rad axSpA (COAST-X)
- Patienten mit oder ohne vorherige Anwendung von TNF α -Inhibitoren

- Abschluss der letzten Studienvisite der vorangegangenen Studie (COAST-V, COAST-W und COAST-X)

Wichtige Ausschlusskriterien (siehe Studie 1 und 2)

- Anwendung eines TNFi bei der letzten Visite der COAST-X nach dauerhaftem Abbruch von IXE
- Vorübergehende Unterbrechung der Prüfsubstanz zu jeglichem Zeitpunkt während der ursprünglichen Studie und wenn nach Einschätzung des Prüfarztes der Wiederbeginn mit IXE ein nicht-akzeptables Risiko für die Teilnahme des Patienten an der COAST-Y dargestellt hätte.
- Derzeitiger Einschluss in eine andere klinische Studie zu einer Prüfsubstanz oder einer anderen Art der medizinischen Forschung, die als wissenschaftlich oder medizinisch nicht mit der vorliegenden Studie kompatibel eingestuft wird.

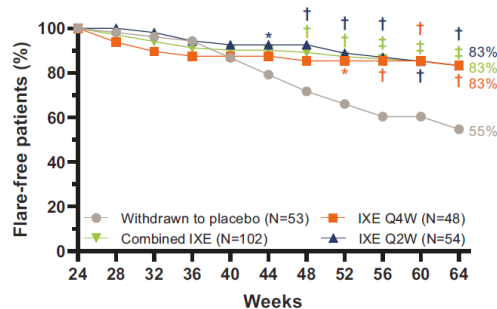
Primärer Endpunkt

Prozentualer Anteil Patienten ohne Schub bei Patienten mit AS (Schub: ASDAS ≥ 2.1 an zwei aufeinanderfolgenden Visiten oder ASDAS > 3.5 an einer Visite) in Woche 64 (nach 40 Wochen in der Absetz-Wiedertherapie-Phase).

In der Woche 40 nach Randomisierung der Studie COAST-Y waren 83.3% der Patienten (n=85) der IXE-Gruppe (IXE Q2W und Q4W) schubfrei versus 54.7% in der Placebogruppe (n=29). Der primäre Endpunkt wurde erreicht, der Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0.001$).

Diese Anteile blieben bei alleiniger Auswertung der Patienten mit AS (83% vs. 52%) numerisch ähnlich (Abbildung B). Eine statistische Auswertung der Patienten-Subgruppen wurde nicht durchgeführt.

A



B

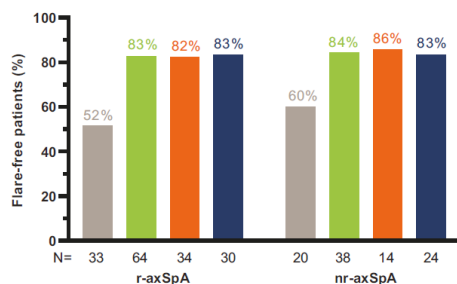


Figure 2 (A) Proportion of flare-free patients through week 64. P value vs withdrawn to placebo: * $p < 0.05$, † $p < 0.01$, ‡ $p < 0.001$. (B) Proportion of flare-free patients at week 64 in patient subgroups with radiographic axial spondyloarthritis (r-axSpA) and non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA).

Wesentliche Sekundäre Endpunkte

Zeit bis zum Schub in Woche 24-64: IXE kombiniert vs Placebo

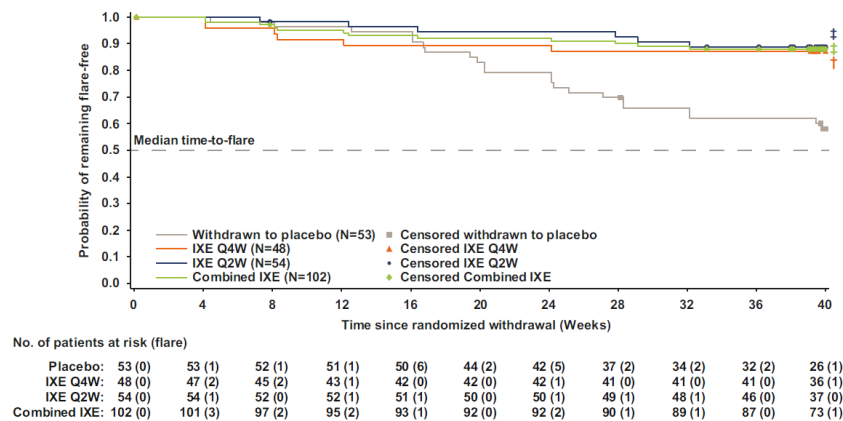
Die Fortsetzung der IXE-Behandlung verzögerte das Auftreten eines Schubs signifikant.

Zeit bis zum Schub in Woche 24-64: IXE Q4W vs Placebo

Die Fortsetzung der IXE-Behandlung (Q4W) verzögerte das Auftreten eines Schubs signifikant.

Zeit bis zum Schub in Woche 24-64: IXE Q2W vs Placebo

Die Fortsetzung der IXE-Behandlung (Q2W) verzögerte das Auftreten eines Schubs signifikant.



Time-to-flare. P value vs withdrawn to placebo: †p<0.01, ‡p<0.001. IXE, ixekizumab; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks.

Studie 4 – Braun J. et al. Long-term treatment with ixekizumab in patients with axial spondyloarthritis: two-year results from COAST-Y. Abstract, virtual congress EULAR 2021, June 2-5, 2021.

Design

Siehe Studie 3

Intervention

Siehe Studie 3

In der vorliegenden Studie wurde nur die Untergruppe der Patienten ausgewertet, die in Woche 0 der ursprünglichen Studie IXE Q2W oder Q4W erhielten und bis Woche 116 mit derselben IXE-Dosierung behandelt wurden. Unabhängig, ob sie nach der Einleitungsphase eine Remission erreicht hatten oder nicht. Insgesamt qualifizierten sich 352 Patienten für diese Gruppe mit mindestens 70% der Patienten mit AS.

Wichtige Ausschlusskriterien

- Ursprüngliche Randomisierung auf Placebo oder Adalimumab
- Im Verlauf der COAST-X von IXE Q4W auf IXE Q2W umgestellt hatten
- Im Verlauf der COAST-Y mit Placebo abgesetzt hatten
- In der randomisierten Absetzphase der COAST-Y auf offenes IXE umgestellt wurden

Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt wurde bereits unter Studie 3 Landewé R.B. et al. besprochen (siehe oben).

Die Patientenmerkmale und die Demographie waren zu Studienbeginn ausgeglichen.

Wesentliche sekundäre Endpunkte

Von den Patienten, die 116 Wochen lang kontinuierlich mit IXE behandelt wurden (IXE Q4W n=157; IXE Q2W n=195) erreichten

- 46.9% eine geringe Krankheitsaktivität (ASDAS <2.1)
- 19.9% eine ASAS-Teilremission
- 56.0% ein ASAS40 Ansprechen (56.7% bei der Gruppe mit IXE Q4W (in der Schweiz zugelassene Dosierung))
- 51.4% ein ASAS40 in Woche 52

Figure: ASDAS <2.1 responses for patients continuously treated with IXE for 116 weeks

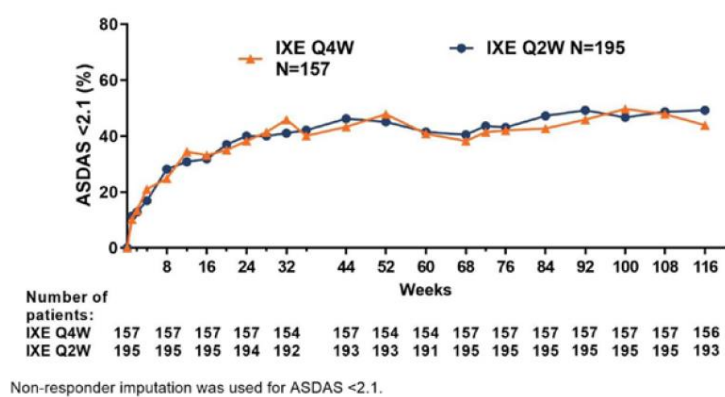
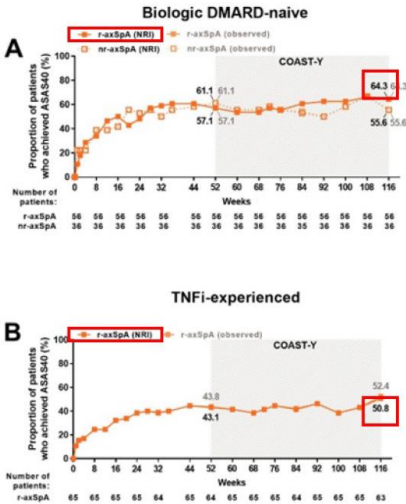


Table 1. Demographic and efficacy results for patients continuously treated with IXE for 116 weeks

	IXE Q4W N=157		IXE Q2W N=195	
Demographics				
Age	42.7 (13.0)		41.8 (11.2)	
Male (n, [%])	124 (79.0)		132 (67.7)	
Baseline ASDAS	3.92 (0.80)		3.95 (0.76)	
Baseline BASDAI	7.07 (1.26)		7.18 (1.35)	
Baseline BASFI	6.57 (1.76)		6.74 (1.86)	
Baseline BASMI	4.08 (1.46)		3.97 (1.52)	
Baseline SF-36 PCS	33.90 (7.27)		33.26 (6.88)	
Outcome measure				
Response (n, [%])	Week 52	Week 116	Week 52	Week 116
ASDAS <2.1	75 (47.8)	69 (43.9)	88 (45.1)	96 (49.2)
ASAS partial remission	34 (21.7)	31 (19.7)	35 (17.9)	39 (20.0)
ASAS40	82 (52.2)	89 (56.7)	99 (50.8)	108 (55.4)
BASDAI50	78 (49.7)	75 (47.8)	83 (42.6)	99 (50.8)
Change from baseline				
ASDAS	-1.64 (1.05)	-1.60 (1.15)	-1.63 (1.03)	-1.78 (1.04)
BASFI	-2.88 (2.31)	-2.76 (2.39)	-2.83 (2.38)	-3.15 (2.34)
BASMI	-0.57 (0.95)	-0.57 (0.93)	-0.53 (0.92)	-0.60 (1.00)
SF-36 PCS	9.03 (8.62)	8.43 (8.70)	8.87 (7.57)	9.86 (8.45)

Data are mean (SD) unless otherwise noted. Non-responder imputation was used for categorical variables, and modified baseline observation carried forward for continuous variables.

Folgende Abbildung zeigt das ASAS40-Ansprechen über 116 Wochen in Biologika-naiven-Patienten und Patienten, die zuvor mit einem TNF α -Inhibitor behandelt wurden.



Studie 5 – van der Heijde D. et al. Spinal radiographic progression and predictors of progression in patients with radiographic axial spondyloarthritis receiving ixekizumab over 2 years. The Journal of Rheumatology, 2022; 49; 265-73.

Design

Siehe Studie 3 Landewé R.B. et al.

In der vorliegenden Studie wurden Patienten aus der COAST-V und COAST-W zum Zeitpunkt 108 Wochen untersucht. Zu den Patienten mussten modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score (mSASSS) Daten aus den jeweiligen Studien vorliegen, sie mussten in den ursprünglichen Studien IXE Q2W oder IXE Q4W erhalten haben und sie mussten in der Erweiterungsstudie COAST-Y mit IXE Q2W oder IXE Q4W behandelt worden sein. Eine Remission nach der Einführungsphase war keine Voraussetzung.

N=230

Intervention

Siehe Studie 3

Zu Beginn der Studie und 2 Jahre anschliessend wurden laterale radiographische Bilder von Hals- und Lumbalwirbelsäule gemacht und anhand der mSASSS Kriterien bewertet. Die Bewertung fand jeweils durch 2 unabhängige zentrale Beurteiler statt mit Verblindung gegenüber der Behandlungsgruppe.

Die Demographie und die Patientenmerkmale waren zu Studienbeginn ausgeglichen.

Wichtige Einschlusskriterien

- Patienten mit radiographischer axSpA und ursprünglicher Zuordnung zu IXE (COAST-V oder COAST-W)
- Fortgesetzte Behandlung mit IXE über ≥ 2 Jahre
- Vorliegende mSASSS Daten zu beiden Zeitpunkten (Tag-150 ab der ersten Injektion der Studienmedikation in Woche 0 (Visite 2) der ursprünglichen Studie (COAST-V oder COAST-W) und Jahr 2 (± 150 Tage der Visite in Woche 56 der COAST-Y)

Primärer Endpunkt

- Die mittlere Veränderung des mSASSS nach 2 Jahren gegenüber dem Ausgangswert betrug 0.3 bei der Gesamtpopulation (IXE Q2W und IXE Q4W)
- Die mittlere Veränderung des mSASSS nach 2 Jahren gegenüber dem Ausgangswert betrug 0.4 für die IXE Q4W-Patienten und 0.2 für die IXE Q2W-Gruppe

Table 2. mSASSS change from baseline at year 2 (observed).^a

	IXE Q4W ^b	IXE Q2W ^b	Total IXE
Overall population	N = 115	N = 115	N = 230
Baseline mSASSS	10.6 (15.3)	11.3 (17.2)	11.0 (16.3)
Change at year 2	0.4 (2.1)	0.2 (1.4)	0.3 (1.8)
Median (IQR)	0.0 (0.2)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)
Age ≥ 40 yrs	n = 70	n = 72	n = 142
Baseline mSASSS	12.8 (16.9)	13.2 (18.2)	13.0 (17.5)
Change at year 2	0.5 (2.1)	0.3 (1.7)	0.4 (1.9)
Age < 40 yrs	n = 45	n = 43	n = 88
Baseline mSASSS	7.2 (11.9)	8.1 (15.2)	7.6 (13.6)
Change at year 2	0.3 (2.1)	0.1 (0.7)	0.2 (1.6)
Male sex	n = 99	n = 89	n = 188
Baseline mSASSS	11.8 (16.1)	13.1 (17.6)	12.4 (16.8)
Change at year 2	0.5 (2.2)	0.3 (1.6)	0.4 (1.9)
Female sex	n = 16	n = 26	n = 42
Baseline mSASSS	3.2 (5.5)	5.0 (14.3)	4.3 (11.7)
Change at year 2	-0.4 (0.9)	0.1 (0.4)	-0.1 (0.7)
Patients with syndesmophytes at baseline ^c	n = 49	n = 42	n = 91
Baseline mSASSS	21.3 (16.0)	28.0 (18.9)	24.4 (17.6)
Change at year 2	0.7 (2.7)	0.4 (2.1)	0.6 (2.5)
Patients without syndesmophytes at baseline ^c	n = 65	n = 72	n = 137
Baseline mSASSS	1.6 (3.1)	1.6 (3.1)	1.7 (3.6)
Change at year 2	0.2 (1.5)	0.1 (0.6)	0.2 (1.1)
HLA-B27 positive at baseline	n = 101	n = 100	n = 201
Baseline mSASSS	11.0 (15.8)	11.3 (16.7)	11.1 (16.2)
Change at year 2	0.5 (2.2)	0.3 (1.5)	0.4 (1.9)
HLA-B27 negative at baseline	n = 14	n = 15	n = 29
Baseline mSASSS	8.1 (11.9)	11.3 (20.9)	9.8 (16.9)
Change at year 2	0.1 (0.6)	-0.03 (0.5)	0.04 (0.5)
Baseline ASDAS (2.1–3.5)	n = 30	n = 28	n = 58
Baseline mSASSS	10.6 (18.6)	11.4 (17.5)	10.9 (17.9)
Change at year 2	-0.2 (1.2)	-0.04 (0.7)	-0.1 (1.0)
Baseline ASDAS (> 3.5)	n = 85	n = 87	n = 172
Baseline mSASSS	10.6 (14.1)	11.3 (17.3)	11.0 (15.8)
Change at year 2	0.6 (2.3)	0.3 (1.6)	0.5 (2.0)
Week 52 MRI in SPARCC spine ≥ 2	n = 21	n = 20	n = 41
Baseline mSASSS	14.8 (13.1)	14.7 (16.5)	14.7 (14.6)
Change at year 2	1.0 (3.8)	0.5 (1.3)	0.8 (2.8)
Week 52 MRI in SPARCC spine < 2	n = 34	n = 34	n = 68
Baseline mSASSS	6.8 (15.8)	6.0 (15.4)	7.4 (15.5)
Change at year 2	-0.1 (1.5)	0.04 (0.8)	-0.02 (1.2)
Week 16 MRI in SPARCC spine ≥ 2	n = 35	n = 40	n = 75
Baseline mSASSS	10.9 (11.5)	17.9 (20.7)	14.6 (17.3)
Change at year 2	0.7 (2.6)	0.1 (1.9)	0.4 (2.2)
Week 16 MRI in SPARCC spine < 2	n = 51	n = 49	n = 100
Baseline mSASSS	10.5 (18.9)	5.9 (11.3)	8.3 (15.7)
Change at year 2	0.1 (2.0)	0.2 (1.1)	0.2 (1.6)

^a Data are mean (SD) for patients treated with IXE for 2 years (108 weeks) except where noted. ^b From both of the selected readers at the same location. ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; IXE: ixekizumab; IXE Q2W: 80 mg IXE every 2 weeks; IXE Q4W: 80 mg IXE every 4 weeks; MRI: magnetic resonance imaging; mSASSS: modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada.

Sekundärer Endpunkt

Anteil der Patienten ohne Progress

- Für einen Patienten mit fortgesetzter Anwendung von IXE (Grenzwert der mSASSS Veränderung als <2 gegenüber dem Ausgangswert), beträgt die Wahrscheinlichkeit 89.6% (für IXE Q4W 88.7%) dass dieser Patient mit einer IXE-Behandlung von mehr als 2 Jahren keine radiographische Progression zeigen wird.
- Für einen Patienten mit fortgesetzter Anwendung von IXE (Grenzwert der mSASSS Veränderung als ≤0 gegenüber dem Ausgangswert), beträgt die Wahrscheinlichkeit 75.7% (für IXE Q4W 74.8%) dass dieser Patient mit einer IXE-Behandlung von mehr als 2 Jahren keine radiographische Progression zeigen wird.

Die Wahrscheinlichkeit einer radiographischen Progression ist in der folgenden Abbildung dargestellt (je näher die Kurve bei 0, desto kleiner ist die Wahrscheinlichkeit einer Progression):

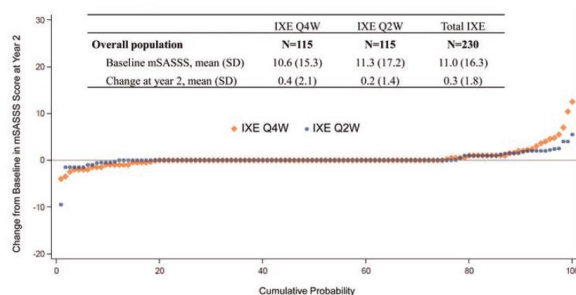


Figure 1. Cumulative probability plot for change from baseline in mSASSS at year 2 (observed). Patients were treated with IXE for 2 years (108 weeks). IXE: ixekizumab; IXE Q2W: 80 mg IXE every 2 weeks; IXE Q4W: 80 mg IXE every 4 weeks; mSASSS: modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score.

Mögliche Prädiktoren für eine radiographische Progression an der Wirbelsäure

Ein Multivariatenanalysen-Prädiktorenmodell erkannte Alter (≥40), Syndesmophyten zu Beginn, HLA-B27 Status und Geschlecht (männlich) als Prädiktoren für eine strukturelle Progression im Jahr 2, definiert als eine Gesamtveränderung des mSASSS >0. Prädiktoren der strukturellen Progression im Jahr 2 definiert als eine Veränderung des Gesamtscores des mSASSS ≥2 waren Syndesmophyten zu Studienbeginn, Tabakkonsum und ASDAS Erkrankungsschweregrad zu Studienbeginn.

Table 4. Predictors of structural progression at year 2 (multivariate final model).^a

	Categorical or Continuous Variables	OR (95% CI)	P
Total IXE population, non-MRI measures (N = 228^b)			
Change in total mSASSS > 0			
Age	≥ 40 yrs vs < 40 yrs	2.97 (1.41–6.28)	0.004
Baseline syndesmophytes ^b	Yes vs no	2.31 (1.18–4.54)	0.02
Baseline HLA-B27	Positive vs negative	3.78 (1.04–13.75)	0.04
Sex	Male vs female	3.16 (1.01–9.86)	0.047
Baseline ASDAS state	> 3.5 vs (2.1–3.5)	2.26 (0.96–5.34)	0.06
Change in total mSASSS ≥ 2			
Baseline syndesmophytes ^b	Yes vs no	6.05 (2.11–17.30)	< 0.001
Tobacco	Ever vs never	2.89 (1.05–7.95)	0.04
Baseline ASDAS state	> 3.5 vs (2.1–3.5)	8.24 (1.05–64.51)	0.04
COAST-V, non-MRI and MRI measures^c (N=109)			
Change in total mSASSS > 0			
Week 52 inflammation in SPARCC spine	≥ 2 vs < 2	2.91 (1.08–7.83)	0.03
Week 52 ASDAS	Continuous	1.97 (1.05–3.69)	0.04
Tobacco	Ever vs never	2.51 (0.92–6.90)	0.07
Change in total mSASSS ≥ 2			
Week 52 inflammation in SPARCC spine	≥ 2 vs < 2	4.46 (1.08–18.35)	0.04
COAST-V and COAST-W, non-MRI and MRI measures^d			
Change in total mSASSS > 0 (N = 172)			
Age	≥ 40 yrs vs < 40 yrs	2.85 (1.21–6.70)	0.02
Baseline inflammation in SPARCC spine	≥ 2 vs < 2	2.56 (1.08–6.05)	0.03
Baseline mSASSS	Continuous	1.02 (1.00–1.04)	0.04
Change in total mSASSS ≥ 2 (N = 174)			
Baseline syndesmophytes ^b	Yes vs no	3.77 (1.23–11.52)	0.02
Baseline ASDAS state	> 3.5 vs (2.1–3.5)	6.20 (0.79–48.86)	0.08

^a Patients were treated with IXE for 2 years (108 weeks). ^b From both of the selected readers at the same location (total IXE: 2 patients were not evaluable by both readers). ^c Patients who had SPARCC spine and SIJ MRI at baseline and week 52. ^d Patients who had SPARCC spine MRI at baseline and week 16. ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; IXE: ixekizumab; MRI: magnetic resonance imaging; mSASSS: modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score; SIJ: sacroiliac joint; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada.

Sicherheit/Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse während der Therapiephase (Treatment emergent adverse event, TEAE) traten über die Therapiegruppen hinweg mit ähnlicher Häufigkeit auf; die meisten waren leicht oder mittelschwer. Die häufigsten TEAE waren Nasopharyngitis und Infektionen der oberen Atemwege. Insbesondere war die Inzidenzrate für häufige Begleiterkrankungen der AxSpA wie z.B. entzündliche Darmerkrankung (Inflammatory bowel disease, IBD) und anteriore Uveitis (UA) nicht erhöht und vergleichbar mit der Grundinzidenz, die bei diesen Krankheiten besteht.

Studie 3 Landewé R.B. et al.

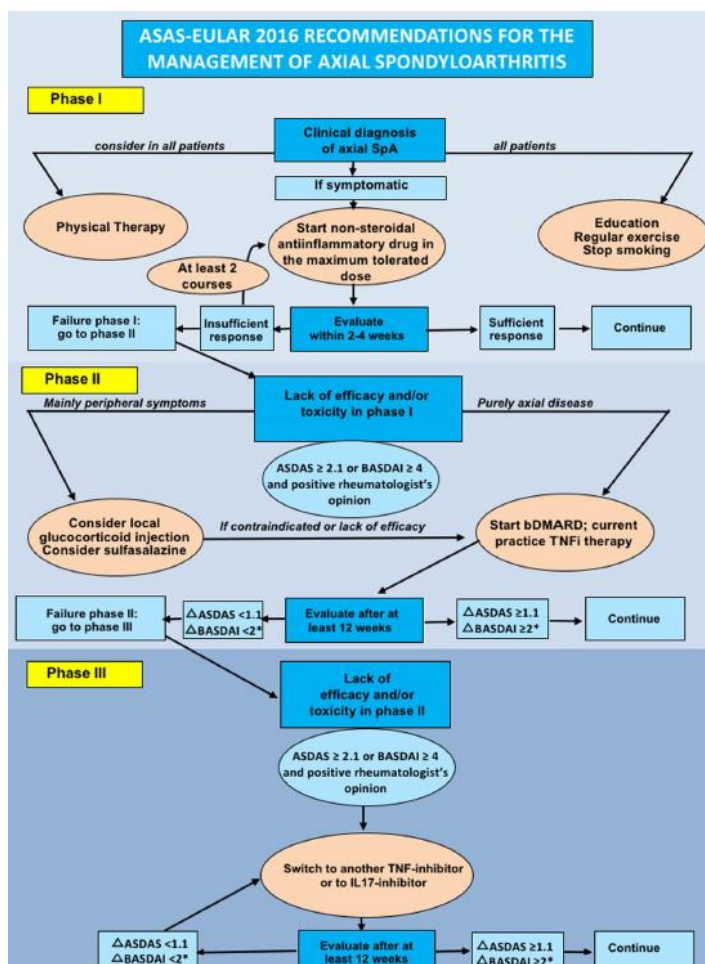
TEAEs (treatment emergent adverse events) wurden bei 42,6% in der IXE Q4W-Gruppe, bei 44,4% in der IXE Q2W-Gruppe und bei 52,8 % Placebo-Gruppe beobachtet. Zwei Patienten (IXE Q2W) brachen die Studie aufgrund von unerwünschten Wirkungen ab. Schwere unerwünschte Wirkungen wurden bei zwei (4,3 %) Patienten in der IXE Q4W-Gruppe gemeldet (benignes ovariellies Keimzellteratom und Kompressionsfraktur), bei zwei (3,7 %) Patienten in der IXE Q2W-Gruppe (chronische Tonsillitis

und Myelopathie bei einem Patienten und Clostridium-difficile-Kolitis (führte zum Abbruch der Behandlung) bei einem Patienten) und bei einem Patienten (1,9 %) in der Placebogruppe (Gewebeentzündung). Es gab keine Todesfälle.

Medizinische Leitlinien

ASAS-EULAR

van der Heijde D. et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis Ann Rheum Dis 2017;76:978–991.



ACR/SAA/SPARTAN 2019 TREATMENT RECOMMENDATIONS IN AS

Ward M.M. 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 & Research Vol. 71, No. 10, October 2019, 1285–1299.

Ankylosing spondylitis (AS)

“Recommendations for AS and nonradiographic axial SpA are similar.

TNFi are recommended over secukinumab or ixekizumab as the first biologic to be used.

Secukinumab or ixekizumab is recommended over the use of a second TNFi in patients with primary nonresponse to the first TNFi.

TNFi, secukinumab, and ixekizumab are favored over tofacitinib.

Co-administration of low-dose methotrexate with TNFi is not recommended, nor is a strict treat-to-target strategy or discontinuation or tapering of biologics in patients with stable disease. Sulfasalazine is recommended only for persistent peripheral arthritis when TNFi are contraindicated. For patients with unclear disease activity, spine or pelvis magnetic resonance imaging could aid assessment. Routine monitoring of radiographic changes with serial spine radiographs is not recommended.”

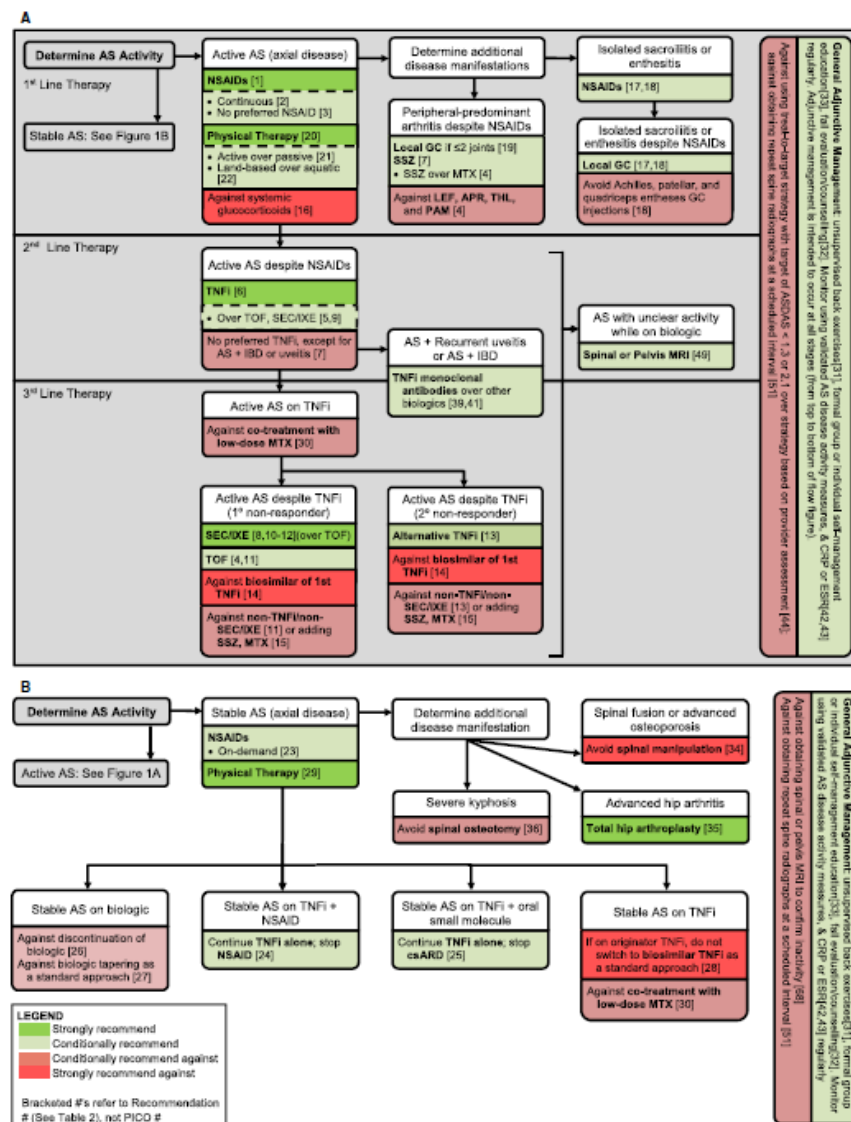


Figure 1. Summary of the main recommendations for the treatment of patients with **A**, active ankylosing spondylitis and **B**, stable ankylosing spondylitis. AS = ankylosing spondylitis; NSAIDs = nonsteroidal antiinflammatory drugs; GC = glucocorticoid; SSZ = sulfasalazine; MTX = methotrexate; LEF = leflunomide; APR = apremilast; THL = thalidomide; PAM = pamidronate; TNFi = tumor necrosis factor inhibitor; TOF = tofacitinib; SEC = secukinumab; IXE = ixekizumab; IBD = inflammatory bowel disease; csARD = conventional synthetic antirheumatic drugs; ESR = erythrocyte sedimentation rate; CRP = C-reactive protein level; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; MRI = magnetic resonance imaging; PICO = population, intervention, comparison, and outcomes.

AWMF Kiltz U. 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): S3-S64.

Ixekizumab ist noch nicht erwähnt. «Wenn ein NSAR nicht gewirkt hat, sollte ein zweites NSAR für weitere 2 bis 4 Wochen versucht werden. Empfehlungsgrad: B Evidenz: 1+» «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. Empfehlungsgrad: A Evidenz: 1++»

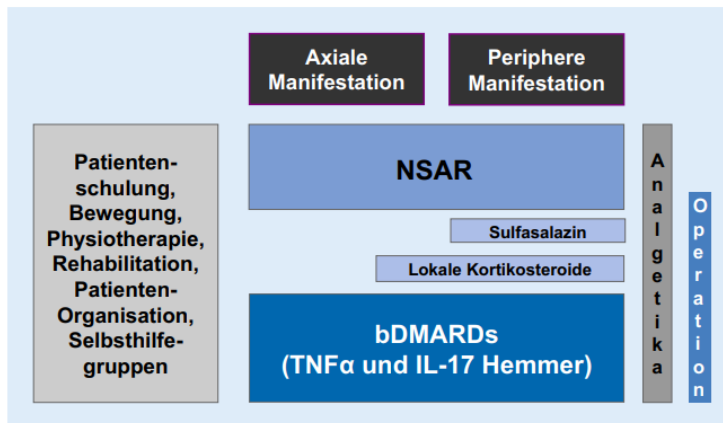


Abb. 3 ▲ ASAS/EULAR-Empfehlung für die Behandlung der axialen Spondyloarthritis. (Publikation mit Genehmigung durch ASAS [www.asas-group.org])

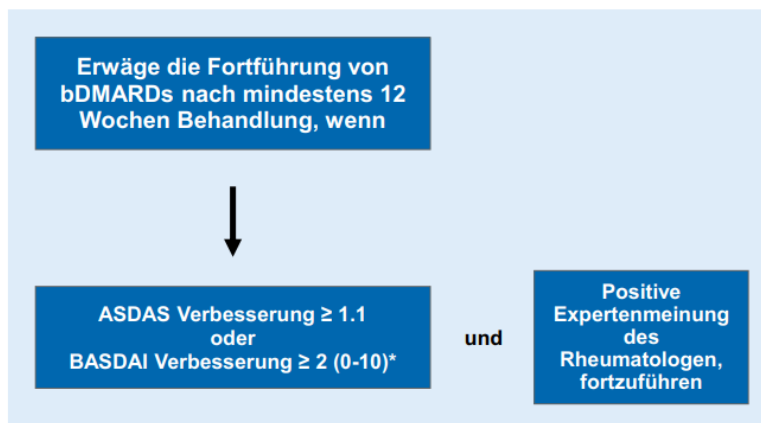


Abb. 5 ▲ ASAS-Empfehlungen zur Überprüfung der bDMARD-Therapie. (*Entweder ASDAS oder BASDAI können verwendet werden, jedoch dasselbe Messinstrument pro Patient) (Publikation mit Genehmigung durch ASAS, www.asas-group.org)

UpToDate

Treatment of axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis) in adults. Last updated: Jan 02, 2020.

"In patients with symptoms due to active axial spondyloarthritis (SpA) and an inadequate response to initial therapy with two different nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) used consecutively in an adequate dose for at least two to four weeks each, we recommend a tumor necrosis factor (TNF)-alpha inhibitor rather than continuing treatment with NSAIDs alone."

"These biologics do not need to be used together with a conventional synthetic (cs) immunosuppressive agent such as methotrexate (MTX) as there is no evidence this offers greater benefit."

“In patients who have contraindications to the use of TNF inhibitors, we suggest treatment with an anti-IL-17 antibody, secukinumab or ixekizumab, [4]. Secukinumab and ixekizumab, two anti-interleukin 17 (IL-17) monoclonal antibodies, are reasonable alternatives to a TNF inhibitor, with a similar level of efficacy”.

“Primary failure to an initial TNF inhibitor – In patients with an inadequate response, even after three months of therapy, we suggest an anti-IL-17 antibody as the next agent. This approach is also consistent with 2019 expert guidelines and findings documenting the efficacy of these agents in ankylosing spondylitis (AS) [1,4].”

“Secondary failure to an initial TNF inhibitor – In patients with secondary drug failure from loss of efficacy to the initial agent, we prefer treatment with a second TNF inhibitor, given the evidence of benefit, at least initially, with this class of drug.”

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Head-to-Head-Daten gegen Adalimumab liegen vor.

Aus der Studienpublikation **COAST-V**: “Although larger head-to-head trials would be required to formally assess the efficacy and safety of ixekizumab relative to TNF inhibitors, the ASAS40 response achieved with either ixekizumab regimen at week 16 was numerically at least similar to the response observed in the adalimumab group in the present study”.

Aus der Studienpublikation zu den **52 Wochen** Daten Dougados M. et al.: “Although only head-to-head trials can fully assess the relative efficacy and safety of different treatments, the week 52 ASAS40 findings reported herein are consistent with those reported for TNFi in patients who were bDMARD-naïve and for secukinumab in subgroups of patients who were bDMARD-naïve or had previously failed TNFi treatment.”

Die Wirksamkeit von Ixekizumab scheint anhand der vorliegenden Daten vergleichbar mit der Wirksamkeit von Adalimumab.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die beiden Phase-III-Studien erreichten in Woche 16 den primären Endpunkt der Ansprechrate von ASAS 40 mit nachgewiesener Überlegenheit gegenüber Placebo. Darüber hinaus wurden die meisten wichtigen sekundären Endpunkte (Bewertung der Krankheitsaktivität, objektive Anzeichen von Entzündungen, Funktion und die vom Patienten angegebene Lebensqualität) erreicht.

Das Q2W Schema zeigte im Vergleich zum Q4W Schema keine klinisch bedeutsame Verbesserung der Wirksamkeit. Auch die Startdosis von Ixekizumab 160 mg in Woche 0 zeigte keine klinisch signifikante Verbesserung der beobachteten Wirksamkeit im Vergleich zur 80 mg Startdosis.

Die mit Ixekizumab in Woche 16 nachgewiesene Wirksamkeit hielt bis zu 52 Wochen bei bDMARD-naïven und TNF α -Inhibitor erfahrenen Patienten an.

In der Placebo-kontrollierten Phase 3 Erweiterungsstudie (COAST-Y), die über 104 Wochen dauerte, waren 83.3% der Patienten (n=85) der IXE-Gruppe (IXE Q2W und Q4W) schubfrei versus 54.7% in der Placebogruppe (n=29). Die Fortsetzung der IXE-Behandlung verzögerte ebenfalls das Auftreten eines Schubs signifikant.

Bei Patienten, die 116 Wochen lang kontinuierlich mit IXE behandelt wurden, zeigten 46.9% eine geringe Krankheitsaktivität und 19.9% eine Teilremission. Im Weiteren konnte gezeigt werden, dass die fortgesetzte Anwendung von IXE bei 89.6% der Patienten zu keiner radiologischen Progression führte. Einen Vergleich zur Placebogruppe gibt es nicht.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Dosierung:

Ankylosierende Spondylitis: Die empfohlene Dosis beträgt 80 mg (eine Injektion) als subkutane Injektion alle 4 Wochen.

Dosisstärken/Packungsgrössen:

Inj Lös 80 mg/ 1 ml Fertigspritze 1 Stk.

Inj Lös 80 mg/ 1 ml Fertigspritze 2 Stk.

Inj Lös 80 mg/ 1 ml Fertigpen 1 Stk.

Inj Lös 80 mg/ 1 ml Fertigpen 2 Stk

Die angebotenen Packungen reichen für einen oder zwei Monate Therapie und sind zweckmässig.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic

Swissmedic hat TALTZ in der Indikation axiale Spondyloarthritis mit einer Teilabweisung, die die Patienten mit «Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis» betrifft, am 08. September 2020 zugelassen. Diese Indikation zeigte zum damaligen Zeitpunkt gemäss Swissmedic ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis auf. In der Zwischenzeit wurde diese Indikation von Swissmedic ebenfalls zugelassen.

EMA

Assessment report Taltz EMA/CHMP/251895/2020, 28 April 2020

“No statistical comparisons were planned between ixekizumab and adalimumab; the lack of head-to-head comparisons between the two active treatments is acceptable.”

Study RHBV “The study met the primary and all major secondary endpoints. The difference in clinical response vs placebo was for both tested doses of the drug both statistically and clinically relevant. The outcomes of the secondary endpoints were in line with the outcome of the primary endpoint. A bolus dose of 160mg did not seem to result in earlier or better response.”

“The study was not designed to test non-inferiority of Ixekizumab compared to Adalimumab.”

Study RHBW “Statistically significant differences were observed for the primary endpoint and most major secondary endpoints at Week 16 for each ixekizumab treatment group compared to the placebo group. Not only statistically significant but also clinically relevant differences vs placebo was noted for both tested doses of ixekizumab vs placebo with regards to the primary endpoint. For the primary endpoint, the difference between the two doses of ixekizumab was relatively small. In both dose groups, the clinical response seemed to be maintained up to 1 year.”

“The lower response rate in TNF-inhibitor experienced patients compared to naïve patients is expected.”

“Additional analyses clarified that the response rates were consistently numerically higher for each ixekizumab regimen versus placebo in the subgroup of patients with 1 prior TNFi, as well as in the subgroup of patients with 2 prior TNFi's.”

“Slight imbalances in some AEs, namely UTI, Diarrhoea infectious and Depression related or suicide/self- injury were observed. These issues will be followed by the MAH in the next PSUR.”

FDA BLA 125521/S-016

Keine Beurteilung publiziert.

Beurteilung durch ausländische Institute

IQWiG: Ixekizumab (axiale Spondyloarthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Auftrag: A20-66, Version: 1.0, Stand: 29.10.2020

Zweckmäßige Vergleichstherapie / Zusatznutzen

«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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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»

GB-A: Beschlussfassung: Ende Januar 2021
Zusatznutzen siehe IQWiG Nutzenbewertung

HAS: TALTZ - Spondyloarthritis axiale Avis sur les Médicaments - Mis en ligne le 07 oct. 2020
« Avis favorable au remboursement dans le traitement de la spondyloarthritis axiale non radiographique active avec des signes objectifs d'inflammation et de la spondylarthritis ankylosante active, chez des adultes ayant répondu de manière inadéquate aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). »

NICE: Ixekizumab for treating axial spondyloarthritis 21 July 2021

"[...] Ixekizumab is recommended as an option for treating active ankylosing spondylitis that is not controlled well enough with conventional therapy, or active non-radiographic axial spondyloarthritis with objective signs of inflammation (shown by elevated C-reactive protein or MRI) that is not controlled well enough with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), in adults. It is recommended only if: • tumour necrosis factor (TNF)-alpha inhibitors are not suitable or do not control the condition well enough, and • the company provides ixekizumab according to the commercial arrangement. [...]
[...] Why the committee made these recommendations

When people cannot have TNF-alpha inhibitors or they have not worked well enough the current treatment option is conventional therapy. This includes NSAIDs and physiotherapy. Secukinumab is also an option for treating radiographic disease but there is not enough data to reliably compare it with ixekizumab. Evidence from clinical trials shows that ixekizumab is effective compared with placebo. The costeffectiveness estimates for ixekizumab compared with conventional therapy are within what NICE usually considers cost effective. Therefore, ixekizumab is recommended. [...]

[...] Ixekizumab is a cost-effective treatment for AS and nr-axSpA when TNF-alpha inhibitors are not suitable or have not worked well enough

3.14 Ixekizumab would be offered to people who cannot have TNF-alpha inhibitors or when they have not worked well enough. The most reliable comparator in these populations is conventional therapy. Evidence from the COAST trials shows that ixekizumab is effective compared with placebo, which is a proxy for conventional therapy. The company's cost-effectiveness estimates for ixekizumab compared with conventional therapy using direct evidence from the COAST trials were within the range NICE normally considers cost effective. Therefore, ixekizumab is recommended as an option for treating AS and nr-axSpA in adults when TNF-alpha inhibitors have not controlled the condition well enough, or these are not suitable."

SMC, NCPE: Keine Bewertung publiziert

Medizinischer Bedarf

Bis zu 40% der Patienten unter TNF α -Inhibitoren erreichen keine angemessene Krankheitskontrolle oder vertragen die TNF α -Inhibitoren nicht. Ein Wechsel zu einem zweiten oder dritten TNF α -Inhibitor ist möglicherweise nicht wirksam. Abgesehen von TNF α -Inhibitoren ist die einzige verfügbare zielgerichtete Behandlung der weitere Interleukin-17-Inhibitor Secukinumab.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der Hauptindikation Plaque Psoriasis für TALTZ Inj Lös 80 mg/1 ml, 1 Stk.:

Präparat (Wirkstoff)	gal. Form	Dosis [mg]	Packg. [Stk.]	FAP [Fr.]	Dosis pro Applikation [mg]	Applikationen pro 5 Jahre	Gesamtdosis [mg/5 Jahre]	Dosis [mg/Jahr]	JahresTK [Fr.]	IZ [%]	Jahrestherapiekosten mit IZ
Cosentyx (Secukinumab)	Fertigspr.	150	1	628.82	300	63.915	19174.52	3834.90	16076.43	0.00	16076.43
Stelara (Ustekinumab)	Fertigspr.	45	1	3074.64	45	22.417	1008.75	201.75	13784.64	5.00	14473.87
Tremfya (Guselkumab)	Fertigspr.	100	1	2248.53	100	33.125	3312.50	662.50	14896.51	0.00	14896.51
Ilumetri (Tildrakizumab)	Fertigspr.	100	1	3188.82	100	22.417	2241.67	448.33	14296.54	0.00	14296.54
Cimzia (Certolizumab)	Fertigspr.	200	2	1049.55	200	133.500	26700.00	5340.00	14011.49	0.00	14011.49
Skyrizi (Risankizumab)	Fertigspr.	75	2	3293.76	150	22.417	3362.50	672.50	14767.02	0.00	14767.02
Taltz (Ixekizumab)	Fertigspr.	80	1		80	69.250	5540.00	1108.00			
TQV-Niveau											14753.64
TQV-Preis											1065.25

- mit einem Innovationszuschlag von 5 Prozent im Vergleich zu STELARA,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 6. Oktober 2022 und 4. November 2022, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.05/Euro, Fr. 1.24GBP, Fr. 0.1412/DKK und Fr. 0.1019/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
Inj Lös 80 mg/ 1 ml Fertigspritze 1 Stk.	Fr. 1'011.48
Inj Lös 80 mg/ 1 ml Fertigspritze 2 Stk.	Fr. 2'036.06
Inj Lös 80 mg/ 1 ml Fertigpen 1 Stk.	Fr. 1'011.48
Inj Lös 80 mg/ 1 ml Fertigpen 2 Stk.	Fr. 2'036.06

- APV und TQV der Hauptindikation werden je hälftig gewichtet,
- Unter Berücksichtigung einer linearen Preisbildung,
- zu FAP von:

TALTZ	FAP	Korrektur Überlinearität FAP
Inj Lös 80 mg/ 1 ml Fertigspritze 1 Stk.	Fr. 1'038.37	
Inj Lös 80 mg/ 1 ml Fertigspritze 2 Stk.	Fr. 2'083.28	Fr. 2'076.73
Inj Lös 80 mg/ 1 ml Fertigpen 1 Stk.	Fr. 1'038.37	
Inj Lös 80 mg/ 1 ml Fertigpen 2 Stk.	Fr. 2'083.28	Fr. 2'076.73

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der neuen Indikation Ankylosierende Spondylitis für TALTZ Inj Lös 80 mg/1 ml, 1 Stk.:

Präparat (Wirkstoff)	gal. Form	Dosis [mg]	Packg. [Stk.]	FAP [Fr.]	Dosis pro Applikation [mg]	Applikationen pro 5 Jahre	Gesamtdosis [mg/5 Jahre]	Dosis [mg/Jahr]	JahresTK [Fr.]
Cosentyx (Secukinumab)	Fertigspr.	150	1	628.82	150	63.915	9587.26	1917.45	8038.21
Cimzia (Certolizumab)	Fertigspr.	200	2	1049.55	200	133.500	26700.00	5340.00	14011.49
Simponi (Golimumab)	Fertigspr.	50	1	1194.09	50	60.000	3000.00	600.00	14329.08
Taltz (Ixekizumab)	Fertigspr.	80	1		80	65.250	5220.00	1044.00	
TQV-Niveau									12126.26
TQV-Preis									929.22

- ohne Innovationszuschlag,
- der wirtschaftliche Preis in der Nebenindikation AS wird über den TQV der Nebenindikation AS festgesetzt,
- die Differenz zwischen dem FAP der Hauptindikation und dem wirtschaftlichen Preis in der Nebenindikation AS ist durch eine Rückvergütung an die Krankenversicherer auszugleichen. Für die einzelnen Packungen gelten die folgenden Rückerstattungen:

TALTZ	FAP [Fr.]	Wirtschaftlicher Preis AS [Fr.]	Rückerstattung/ Packung [Fr.]
Inj Lös 80 mg/ 1 ml Fertigspritze 1 Stk.	1'038.37	929.22	109.15
Inj Lös 80 mg/ 1 ml Fertigspritze 2 Stk.	2'076.73	1'858.44	218.29
Inj Lös 80 mg/ 1 ml Fertigpen 1 Stk.	1'038.37	929.22	109.15
Inj Lös 80 mg/ 1 ml Fertigpen 2 Stk.	2'076.73	1'858.44	218.29

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Inj Lös 80 mg/ 1 ml Fertigspritze 1 Stk.	Fr. 1038.37	Fr. 1200.35
Inj Lös 80 mg/ 1 ml Fertigspritze 2 Stk.	Fr. 2076.73	Fr. 2339.15
Inj Lös 80 mg/ 1 ml Fertigpen 1 Stk.	Fr. 1038.37	Fr. 1200.35
Inj Lös 80 mg/ 1 ml Fertigpen 2 Stk.	Fr. 2076.73	Fr. 2339.15

- mit einer Limitierung:
„Die Verschreibung kann nur durch Fachärzte der Dermatologie oder Rheumatologie oder dermatologische oder rheumatologische Universitätskliniken/Polikliniken erfolgen.

Plaque-Psoriasis

Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen eine Phototherapie oder eine der folgenden konventionellen systemischen Therapien (Ciclosporin, Methotrexat, Acitretin) keinen therapeutischen Erfolg gezeigt haben.

Falls nach 20 Wochen kein therapeutischer Erfolg eingetreten ist, ist die Behandlung abubrechen. Folgender Indikationscode ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20532.01

Befristete Limitation bis 30.11.2024

Ankylosierende Spondylitis

Zur Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer, aktiver ankylosierender Spondylitis, die auf eine konventionelle Therapie (z.B. NSAIDs) unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen.

Die Firma Eli Lilly (Suisse) SA erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für jede zur Behandlung der ankylosierenden Spondylitis bezogenen Packung TALTZ einen Anteil von Fr. 109.15 pro Packung mit 1 Stk. resp. Fr. 218.29 pro Packung mit 2 Stk. zurück. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückvergütung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.

Folgender Indikationscode ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20532.03"

Die Limitierung in der Indikation Psoriasis-Arthritis wird mit paralleler Verfügung separat angepasst.

- mit folgenden Auflagen:
 - Die Zulassungsinhaberin Eli Lilly (Suisse) SA erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für jede bezogene Packung TALTZ einen Anteil von Fr. 109.15 pro Packung mit 1 Stk. resp. Fr. 218.29 pro Packung mit 2 Stk. zurück.
 - Die Zulassungsinhaberin Eli Lilly (Suisse) SA verpflichtet sich, dem BAG jährlich per Stichdatum 31. Dezember bis Ende März des darauffolgenden Jahres und im Rahmen des Gesuchs um Neuaufnahme vor Ablauf der Befristung die Anzahl und Höhe der getätigten Rückerstattung pro Krankenversicherer und Indikation, beglaubigt von ihrer externen Revisionsstelle, zu melden.
 - Die Aufnahme erfolgt befristet auf 2 Jahre. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung (bis zum 10. September 2024) ein Neuaufnahmegesuch mit ausschliesslich dem Teil zur Wirtschaftlichkeit (aktueller APV und aktueller TQV) für die weitere Listung von TALTZ einzureichen, so dass das BAG spätestens bis zum Ende der Befristung die Wirtschaftlichkeit erneut beurteilen kann und die in der Limitierung festgehaltene Rückvergütung, falls notwendig, anpassen kann. Die Wirksamkeit und Zweckmässigkeit werden als erfüllt erachtet und es müssen keine neuen Daten nachgereicht werden.

5 Die Änderung der Limitierung ist befristet bis zum 30. November 2024.