

I 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 Bimekizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 03.07.2023 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Bimekizumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend gewesen ist oder diese nicht vertragen wurde.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Bimekizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD ^b -Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^c	ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein Interleukin-Inhibitor (Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat
2	Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben	der Wechsel auf ein anderes bDMARD (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Hiermit sind csDMARDs gemeint.</p> <p>c. Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naive Patientinnen und Patienten.</p> <p>bDMARD: biologisches DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor</p>		

In der vorliegenden Bewertung werden die folgenden Bezeichnungen für die Patientenspopulationen der beiden Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (bDMARD)-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in beiden Fragestellungen. Für Fragestellung 1 wählt der pU aus den benannten Optionen Adalimumab aus. Für Fragestellung 2 wählt der pU keinen Wirkstoff aus den benannten Optionen aus und schließt auch keine Studien ein.

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

Fragestellung 1: bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Ergebnisse

Der pU identifiziert für den direkten Vergleich von Bimekizumab gegenüber Adalimumab die Studie BE OPTIMAL und zieht für die Nutzenbewertung eine aus seiner Sicht relevante Teilpopulation heran. Bei der Studie BE OPTIMAL handelt es sich um eine doppelblinde RCT, in der Bimekizumab mit Adalimumab und Placebo verglichen wurde. Die Behandlungsdauer mit der Studienmedikation betrug 52 Wochen. Die insgesamt 852 Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 3:2:1 randomisiert einer Behandlung mit Bimekizumab (N = 431), Placebo (N = 281) und Adalimumab (N = 140) zugewiesen. Nach Woche 16 wurden die Patientinnen und Patienten im Placeboarm auf eine Behandlung mit Bimekizumab bis Woche 52 umgestellt. Der Placeboarm ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Die Studienpopulation umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten mit seit mindestens 6 Monaten bestehender aktiver Psoriasis-Arthritis definiert gemäß der Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis (CASPAR-Kriterien). Die Patientinnen und Patienten mussten ≥ 3 geschwollene und ≥ 3 druckschmerzempfindliche Gelenke und eine aktive Plaque-Psoriasis oder eine dokumentierte Vorgeschichte derselben zeigen. Zudem durften die Patientinnen und Patienten noch keine Behandlung mit einem bDMARD erhalten haben.

Die Dosierung von Bimekizumab im Interventionsarm erfolgte für Patientinnen und Patienten überwiegend gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Die Dosierung von Adalimumab entsprach der Zulassung. Unter definierten Bedingungen konnten vor Studienbeginn begonnene Therapien mit konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (csDMARDs), nicht steroidalen Antirheumatika (NSAIDs), COX-2-Inhibitoren, Analgetika und oralen Kortikosteroiden während der Behandlung mit der Studienmedikation fortgeführt werden. Bei Patientinnen und Patienten ohne Therapieansprechen zu Woche 16 konnte ab diesem Zeitpunkt die Begleittherapie angepasst werden.

Primärer Endpunkt der Studie war das Ansprechen gemäß Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) mit Verbesserung um mindestens 50 % zu Woche 16 (ACR50). Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Der pU legt Auswertungen zu Woche 24 und Woche 52 (finale Analyse) vor.

Eignung der vom pU für Fragestellung 1 vorgelegten Teilpopulation unklar

Die Zulassung von Bimekizumab ist auf Patientinnen und Patienten beschränkt, die ein unzureichendes Ansprechen auf mindestens eine Therapie mit einem DMARD hatten oder dieses nicht vertragen haben. Fragestellung 1 umfasst vorbehandelte Patientinnen und Patienten, die bDMARD-naiv sind, also lediglich eine Vorbehandlung mit mindestens 1 csDMARD erhalten haben. Eine Vorbehandlung mit einem csDMARD stellte allerdings keine Voraussetzung für den Einschluss in die Studie BE OPTIMAL dar. Aus diesem Grund zieht der pU für die Nutzenbewertung ausschließlich die Teilpopulation mit mindestens 1 vorangegangenen csDMARD-Therapie heran, für die er angibt, dass sie unzureichend auf eine csDMARD-Therapie angesprochen oder diese nicht vertragen hat. Eine vorangegangene Therapie schließt sowohl eine zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bestehende Therapie als auch vorher beendete Therapien mit csDMARDs ein. Die Teilpopulation umfasst 339 Patientinnen und Patienten im Bimekizumabarm und 108 Patientinnen und Patienten im Adalimumabarm. Die Teilpopulation wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Dies wird nachfolgend begründet.

Unzureichendes Ansprechen auf eine Vortherapie mit einem csDMARD

Der pU macht keine konkreten Angaben, wie er ein unzureichendes Ansprechen definiert. In der Studie BE OPTIMAL waren ca. 80 % der vorgelegten Teilpopulation in beiden Studienarmen vor Einschluss in die Studie nur mit 1 csDMARD vorbehandelt. Da der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer begleitenden csDMARD-Therapie zu Baseline jeweils bei ca. 90 % lag, ist davon auszugehen, dass die meisten ihre einzige bisherige Therapie zu diesem Zeitpunkt fortführten. Zur Einschätzung, ob die Patientinnen und Patienten mit nur 1 csDMARD-Vortherapie, die zu Baseline fortgeführt wurde, unzureichend angesprochen

haben, ist die Dauer der Vorbehandlung mit einem csDMARD von Bedeutung, da Leitlinien ab einer Behandlungsdauer von 12 Wochen bis 6 Monaten bei unzureichendem Ansprechen eine Therapieeskalation empfehlen. Der pU macht keine Angaben zur Dauer der Vorbehandlung, jedoch lässt sich aufgrund der Einschlusskriterien für einen Teil dieser Patientinnen und Patienten eine Mindestdauer der Behandlung ableiten. Die parallele Gabe von Methotrexat war nur erlaubt, wenn diese mindestens 12 Wochen vor Baseline begonnen worden und seit mindestens 8 Wochen vor Randomisierung in stabiler Dosierung erfolgt war. Insgesamt 74,7 % der Patientinnen und Patienten erhielten Methotrexat zu Baseline und hatten somit eine mindestens 12-wöchige Vorbehandlung mit einem csDMARD. Basierend auf den Leitlinienempfehlungen entsprechen 12 Wochen der Mindestbehandlungsdauer, ab der bei unzureichendem Ansprechen gemäß Leitlinienempfehlung eine Eskalation der Therapie durchgeführt werden kann. Es ist jedoch unklar, ob die Therapiedauer mit 12 Wochen bei allen Patientinnen und Patienten tatsächlich schon lang genug war, um ein fehlendes Therapieansprechen feststellen zu können.

10,5 % aller Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation hatten eine vorangegangene csDMARD-Therapie bereits vor Baseline abgesetzt. In diesem Fall sollten die Gründe des Abbruchs (primäres fehlendes Ansprechen, sekundäres fehlendes Ansprechen, Unverträglichkeit, partielles Ansprechen, andere) im elektronischen Prüfbogen (eCRF) erfasst werden. Diese Angaben stellt der pU jedoch nicht zur Verfügung. Es verbleibt daher die Unsicherheit, ob und in welchem Umfang andere Gründe als ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit für den Therapieabbruch vorlagen.

Auch das Einschlusskriterium Eignung für eine Behandlung mit Adalimumab gemäß lokaler Zulassung ist nicht geeignet, um sicherzustellen, dass mindestens 80 % der Patientinnen und Patienten in der vom pU vorgelegten Teilpopulation unzureichend auf eine vorangegangene csDMARD-Therapie angesprochen oder diese nicht vertragen haben. So umfasst die lokale Zulassung von Adalimumab nicht in allen Ländern, in denen die Studie BE OPTIMAL durchgeführt wurde, zwangsläufig Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorherige csDMARD-Therapie entsprechend der Zulassung von Bimekizumab. Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in den einzelnen Ländern in die Studie BE OPTIMAL eingeschlossen wurden, liegen lediglich für die Gesamtpopulation vor. Demnach hatten mindestens 75,5 % der Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation bei Studieneinschluss ein unzureichendes Ansprechen auf eine vorherige csDMARD-Therapie. Es ist jedoch unklar, wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten in der vorgelegten Teilpopulation ist.

Basierend auf den beschriebenen Unsicherheiten ist nicht hinreichend sichergestellt, dass bei mindestens 80 % der Patientinnen und Patienten in der vom pU vorgelegten Teilpopulation das Kriterium eines unzureichenden Ansprechens oder einer Unverträglichkeit erfüllt ist.

Einsatz von csDMARDs teilweise nicht zulassungskonform

Bimekizumab ist gemäß Fachinformation als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat zugelassen. In der Studie BE OPTIMAL erhielten 252 der Patientinnen und Patienten (74,3 %) im Bimekizumabarm zu Baseline Methotrexat, 49 (14,5 %) erhielten ein anderes csDMARD als Methotrexat und 38 (11,2 %) gar kein csDMARD. Basierend auf diesen Angaben ist zunächst davon auszugehen, dass die Therapie mit Bimekizumab zu Studienbeginn bei bis zu 290 der Patientinnen und Patienten (85,5 %) entsprechend der Zulassung initiiert wurde. Allerdings war eine Anpassung der csDMARD-Therapie im Studienverlauf als sogenannte Rescuetherapie sowie grundsätzlich auch die parallele Gabe von mehreren csDMARDs möglich. Damit ist nicht ausgeschlossen, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn begleitend mit Methotrexat behandelt wurden, zusätzlich ein weiteres nicht von der Zulassung umfasstes csDMARD erhalten hat. Basierend auf den Angaben zu Baseline und begleitender Therapie liegt der Anteil allerdings bei maximal 5,3 %. Damit wurden mindestens 272 der Patientinnen und Patienten (80,2 %) im Interventionsarm entsprechend der Zulassung von Bimekizumab behandelt.

Der Einsatz von Adalimumab ist gemäß Fachinformation im Falle einer Kombinationsbehandlung mit einem csDMARD nicht auf Methotrexat beschränkt. Allerdings war in der Studie BE OPTIMAL im Rahmen der Begleittherapie mit Sulfasalazin und Hydroxychloroquinsulfat auch der Einsatz von Wirkstoffen erlaubt, die im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen sind. In der Studie BE OPTIMAL haben 11 der Patientinnen und Patienten (10,2 %) im Adalimumabarm begleitend Sulfasalazin und somit eine Off-Label-Therapie erhalten. Hydroxychloroquinsulfat kam dagegen im Kontrollarm nicht zum Einsatz.

Insgesamt wurden mindestens 272 und maximal 290 Patientinnen und Patienten (80,2 % bzw. 85,5 %) im Interventionsarm und 97 Patientinnen und Patienten (89,8 %) im Vergleichsarm mit einer zulassungskonformen Begleittherapie behandelt. Somit haben maximal 17,4 % der Patientinnen und Patienten in der vorgelegten Teilpopulation eine nicht zugelassene Begleittherapie erhalten.

Zusammenfassung

Für die vom pU vorgelegte Teilpopulation liegen verschiedene Unsicherheiten vor. So ist aus den Angaben des pU nicht eindeutig ersichtlich, ob alle Patientinnen und Patienten der Teilpopulation unzureichend auf eine vorangegangene csDMARD-Therapie angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Zudem erfolgte bei einem Teil der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen ein nicht zulassungskonformer Einsatz von csDMARDs. Zwar ist für den letzteren Kritikpunkt sichergestellt, dass mindestens 80 % der Teilpopulation zulassungskonform behandelt wurde. Allerdings ist in der Gesamtschau selbst unter der Annahme, dass auch mindestens 80 % der vorgelegten Teilpopulation das Kriterium

unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit erfüllen, unklar, ob insgesamt mindestens 80 % der Patientinnen und Patienten der ausgewerteten Teilpopulation der vorliegenden Fragestellung entsprechen. Die vom pU vorgelegte Teilpopulation wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation umfasst in beiden Behandlungsarmen lediglich Patientinnen und Patienten, die entweder eine Monotherapie oder eine Kombinationstherapie mit Methotrexat erhalten haben und für die sichergestellt ist, dass ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit auf die csDMARD-Vortherapie vorlag.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei bDMARD-naiven Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, liegen damit insgesamt keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da die vom pU vorgelegte Teilpopulation für die Bewertung des Zusatznutzens von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit DMARDs angesprochen haben, nicht geeignet ist, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Für Fragestellung 2 wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine relevante Studie identifiziert.

Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, liegen keine Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen haben, keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzen – Zusammenfassung

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

Tabelle 3: Bimekizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD ^b -Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^c	ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein Interleukin-Inhibitor (Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben	der Wechsel auf ein anderes bDMARD (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b. Hiermit sind csDMARDs gemeint.

c. Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naive Patientinnen und Patienten.

bDMARD: biologisches DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.