

Bimekizumab (Psoriasis-Arthritis)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of several colored segments. The top segment is dark blue and contains the text 'DOSSIERBEWERTUNG' in white. Below this bar is a row of 18 smaller, lighter blue and grey rectangular blocks of varying shades.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A23-60

Version: 1.0

Stand: 27.09.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1637

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Bimekizumab (Psoriasis-Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

03.07.2023

Interne Projektnummer

A23-60

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

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.

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet. Das IQWiG dankt dem Betroffenen und dem Deutschen Psoriasis Bund e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie der Deutsche Psoriasis Bund e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Alina Reese
- Lisa Junge
- Prateek Mishra
- Mattea Patt
- Daniela Preukschat
- Dorothea Sow
- Kathrin Wohlhöffner
- Pamela Wronski

Schlagwörter

Bimekizumab, Arthritis Psoriatica, Nutzenbewertung, NCT03895203

Keywords

Bimekizumab, Arthritis – Psoriatic, Benefit Assessment, NCT03895203

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1	
Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2	
Verlauf des Projekts.....	1
1.3	
Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4	
Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
2	
Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	4
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Bimekizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Bimekizumab wird allein oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis angewendet, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

1.2 Verlauf des Projekts

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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung einer externen Sachverständigen (einer Beraterin 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.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete 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.

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

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.

1.3 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) 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).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und 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 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung einer externen Sachverständigen (einer medizinisch-fachlichen Beraterin) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 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“. 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	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ 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?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.6
I 2 Fragestellung.....	I.13
I 3 Fragestellung 1: bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	I.15
I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.15
I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.25
I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.26
I 4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	I.27
I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	I.27
I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	I.27
I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.27
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....	I.28
I 6 Literatur.....	I.29
I Anhang A Suchstrategien.....	I.32
I Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie BE OPTIMAL	I.33
I Anhang C Patientencharakteristika der vom pU ausgewerteten Teilpopulation der Studie BE OPTIMAL.....	I.37
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.39

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Bimekizumab.....	I.6
Tabelle 3: Bimekizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.12
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Bimekizumab.....	I.13
Tabelle 5: Angaben zur csDMARD-Therapie – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab.....	I.18
Tabelle 6: Bimekizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.28
Tabelle 7: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab	I.33
Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab.....	I.35
Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU ausgewerteten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab.	I.37

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BSA	Body Surface Area
CASPAR	Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis
bDMARD	Biologic Disease modifying antirheumatic Drug (biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum)
csDMARD	Conventional synthetic Disease modifying antirheumatic Drug (konventionelles synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum)
DMARD	Disease modifying antirheumatic Drug (krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum)
eCRF	Electronical Case Report Form (elektronischer Prüfbogen)
EULAR	European League Against Rheumatism
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GRAPPA	Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire – Disability Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDI	Leeds Dactylitis Index
LEI	Leeds Enthesitis Index
mNAPSI	modified Nail Psoriasis Severity Index
NSAID	nichtsteroidales Antirheumatikum
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PsAID-12	12-item Psoriatic Arthritis Impact of Disease
PsAQoL	Psoriatic Arthritis Quality of Life
PtAAP	Patient's Assessment of Arthritis Pain
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SJC66	Swollen Joint Count 66
SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TJC68	Tender Joint Count 68

Abkürzung	Bedeutung
TNF	Tumornekrosefaktor
UE	unerwünschtes Ereignis

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

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

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.

I 2 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 krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend gewesen ist oder diese nicht vertragen wurde.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: 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

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

In der vorliegenden Bewertung werden die folgenden Bezeichnungen für die Patientengruppen 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 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Fragestellung 1: bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Bimekizumab (Stand zum 17.04.2023)
- bibliografische Recherche zu Bimekizumab (letzte Suche am 17.04.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Bimekizumab (letzte Suche am 17.04.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Bimekizumab (letzte Suche am 17.04.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Bimekizumab (letzte Suche am 06.07.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Der pU identifiziert für den direkten Vergleich von Bimekizumab gegenüber Adalimumab die Studie BE OPTIMAL [2-8]. Für die Nutzenbewertung zieht der pU eine aus seiner Sicht relevante Teilpopulation dieser Studie heran. Für diese Teilpopulation ist allerdings unklar, ob mindestens 80 % der Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung entsprechen. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zu dieser Studie sind damit für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet (siehe unten).

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Vom pU eingeschlossene Studie

Studiendesign, Patientenpopulation und Interventionen

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. Die Stratifizierung erfolgte anhand der Faktoren Region und Knochenerosion [0, \geq 1]. 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. Im Anschluss an die 52-wöchige Behandlung bestand für die Patientinnen und Patienten, die die Studienmedikation nicht permanent abgebrochen hatten, die Möglichkeit, an einer unverblindeten Extensionsstudie [9] teilzunehmen.

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) [10]. 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. Eine Vorbehandlung mit csDMARDs war möglich (siehe unten). Es wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen die Psoriasis-Arthritis im Erwachsenenalter begonnen hatte.

Die Dosierung von Bimekizumab im Interventionsarm erfolgte überwiegend gemäß den Vorgaben der Fachinformation [11], Abweichungen werden weiter unten beschrieben. Die Dosierung von Adalimumab entsprach der Zulassung [12]. Unter definierten Bedingungen (siehe Tabelle 8) 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. In der Studie wurden folgende Wirkstoffe als csDMARD definiert: Methotrexat, Sulfasalazin, Leflunomid, Methotrexat-Natrium, Apremilast, Ciclosporin, Tofacitinib, Hydroxychloroquinsulfat, Azathioprin. Bei unzureichendem Therapieansprechen bis Woche 16 konnte die Begleittherapie angepasst werden. In der Studie wurde die Anpassung als Rescuetherapie bezeichnet, unter der eine Initiierung oder Dosiserhöhung oder Wechsel einer Therapie mit csDMARDs, NSAIDs, COX-2-Inhibitoren, Analgetika oder oralen Kortikosteroiden zu verstehen ist. Nach Woche 16 konnte auch eine Biologika-Therapie in Betracht gezogen werden, sofern mithilfe der zuvor genannten Therapieoptionen keine Verbesserung eingetreten oder zu erwarten war. Die Einleitung einer Biologikatherapie führte allerdings zum permanenten Abbruch der Studienmedikation.

Patientinnen und Patienten, die nicht an der offenen Extensionsstudie teilnahmen oder die vorzeitig die Studienmedikation abbrachen, wurden für 20 Wochen hinsichtlich Nebenwirkungen nachbeobachtet. In der Gesamtpopulation gingen im Bimekizumabarm 379 von 431 (87,9 %) und im Adalimumabarm 121 von 140 (86,4 %) in die offene Extensionsstudie über. Für die vom pU ausgewertete Teilpopulation mit ≥ 1 csDMARD-Vorbehandlung liegen keine Angaben zu Therapieabbruch bzw. Übergang in die offene Extensionsstudie vor.

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.

Zur Charakterisierung der Studie siehe auch Tabelle 7 und Tabelle 8 in I Anhang B.

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 [11]. 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 vom pU vorgelegte 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

Dass die Patientinnen und Patienten der Teilpopulation unzureichend angesprochen haben, begründet der pU mit der Krankheitslast zu Studienbeginn (siehe Tabelle 9), der Krankheitsdauer, dem Einschluss der Patientinnen und Patienten nach Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes sowie damit, dass die Patientinnen und Patienten trotz vorheriger csDMARD-Therapie eine seit mindestens 6 Monaten bestehende aktive Psoriasis-Arthritis gemäß CASPAR-Kriterien mit kutanen und muskuloskelettalen Manifestationen aufweisen und für eine Therapie mit Adalimumab gemäß regionaler Zulassung geeignet sein mussten.

Der pU macht keine konkreten Angaben, wie er ein unzureichendes Ansprechen definiert. Die European League Against Rheumatism (EULAR) empfiehlt den Einsatz von bDMARDs, wenn sich unter einer Therapie mit csDMARDs nach 3 Monaten keine Verbesserung um mindestens 50 % eingestellt hat und das Therapieziel nach 6 Monaten nicht erreicht wurde [13]. Auch die Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) empfiehlt für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Psoriasis-Arthritis, dass das Ansprechen auf eine csDMARD-Therapie regelmäßig überprüft und die Therapie, sofern nötig, nach 12 bis 24 Wochen eskaliert werden sollte [14].

In Tabelle 5 finden sich Angaben zur csDMARD-Therapie.

Tabelle 5: Angaben zur csDMARD-Therapie^a – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Therapie n (%)	
	Bimekizumab N = 339	Adalimumab N = 108
BE OPTIMAL		
vorherige csDMARD-Therapie ^b		
Anzahl vorheriger csDMARD-Therapien		
1	270 (79,6 ^c)	90 (83,3 ^c)
≥ 2	69 (20,4 ^c)	18 (16,7 ^c)
csDMARD nach Wirkstoffen ^d		
Methotrexat	269 (79,4)	87 (80,6)
Methotrexat-Natrium	34 (10,0)	4 (3,7)
Sulfasalazin	52 (15,3)	14 (13,0)
Leflunomid	40 (11,8)	12 (11,1)
Apremilast	13 (3,8)	5 (4,6)
Ciclosporin	6 (1,8)	4 (3,7)
Tofacitinib	5 (1,5)	1 (0,9)
Hydroxychloroquinsulfat	3 (0,9)	0 (0)
Azathioprin	0 (0)	1 (0,9)
Therapie zu Baseline ^e		
csDMARD		
ja	301 (88,8)	99 (91,7)
Methotrexat	252 (74,3)	82 (75,9)
nein	38 (11,2)	9 (8,3)
begleitende Therapie an ≥ 1 Tag innerhalb der Behandlungsphase ^f		
csDMARD		
Methotrexat	253 (74,6 ^c)	82 (75,9 ^c)
csDMARD und kein Methotrexat ^g	49 (14,5 ^c)	17 (15,7 ^c)
kein csDMARD und kein Methotrexat ^g	38 (11,2 ^c)	9 (8,3 ^c)
csDMARD nach Wirkstoffen ^d		
Methotrexat	227 (67,0)	78 (72,2)
Methotrexat-Natrium	28 (8,3)	5 (4,6)
Sulfasalazin	28 (8,3)	11 (10,2)
Leflunomid	26 (7,7)	8 (7,4)
Apremilast	10 (2,9)	2 (1,9)
Ciclosporin	0 (0)	0 (0)

Tabelle 5: Angaben zur csDMARD-Therapie^a – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Therapie n (%)	
	Bimekizumab N = 339	Adalimumab N = 108
Tofacitinib	0 (0)	0 (0)
Hydroxychloroquinsulfat	3 (0,9)	0 (0)
Azathioprin	0 (0)	0 (0)

a. Folgende Wirkstoffe wurden in der Studie BE OPTIMAL als csDMARD definiert: Methotrexat, Sulfasalazin, Leflunomid, Methotrexat-Natrium, Apremilast, Ciclosporin, Tofacitinib, Hydroxychloroquinsulfat, Azathioprin.
 b. Alle vor Baseline begonnenen Therapien. Diese konnten entweder zu Baseline fortgesetzt oder vor Baseline beendet worden sein.
 c. eigene Berechnung
 d. Die Patientinnen und Patienten konnten mehrere der gelisteten csDMARDs erhalten. Aus den vorliegenden Angaben geht nicht hervor, wie viele Patientinnen und Patienten mehrere csDMARDs parallel erhalten haben bzw. zusätzlich für die begleitenden Therapien wie hoch der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Therapiewechsel ist.
 e. alle Therapien, die zu Baseline gegeben wurden
 f. Dies schließt auch Therapien ein, die nicht zu Baseline gegeben wurden.
 g. begleitende Therapien, die vor Baseline begonnen wurden

csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Therapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte klinische Studie

Patientinnen und Patienten mit nur 1 csDMARD-Vorthherapie, die zu Baseline noch verabreicht wurde

Zur Einschätzung, ob die Patientinnen und Patienten mit nur 1 csDMARD-Vorthherapie, die zu Baseline fortgeführt wurde, unzureichend angesprochen haben, ist die Dauer der Vorbehandlung mit einem csDMARD von Bedeutung, da wie zuvor beschrieben Leitlinien ab einer Behandlungsdauer von 12 Wochen bis 6 Monaten bei unzureichendem Ansprechen bzw. nicht erreichtem Therapieziel eine Therapieeskalation empfehlen.

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. 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 oder Leflunomid war nur erlaubt, wenn diese mindestens 12 Wochen vor Baseline begonnen worden und seit mindestens 8 Wochen vor Randomisierung in stabiler Dosierung erfolgt war. Eine Behandlung mit Sulfasalazin durfte fortgesetzt werden, sofern diese mindestens

8 Wochen vor Baseline gestartet wurde und die Dosierung mindestens 4 Wochen vor Randomisierung stabil war. Insgesamt 74,7 % der Patientinnen und Patienten erhielten Methotrexat zu Baseline und hatten somit gemäß Einschlusskriterien eine mindestens 12-wöchige Vorbehandlung mit einem csDMARD. Es liegen keine Angaben dazu vor, wie viele Patientinnen und Patienten zu Baseline mit Leflunomid oder Sulfasalazin behandelt wurden.

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 bei allen Patientinnen und Patienten tatsächlich schon lang genug war, um ein fehlendes Therapieansprechen feststellen zu können. Aus der Dauer der Erkrankung, die im Median 3,7 Jahre im Bimekizumabarm bzw. 3,2 Jahre im Adalimumabarm betrug (siehe Tabelle 9 in I Anhang B), lässt sich nicht unmittelbar ableiten, dass bei allen Patientinnen und Patienten eine den Leitlinien entsprechende längere csDMARD-Therapie stattgefunden hat, auf die unzureichend angesprochen wurde. Ebenfalls sagen auch die vorliegenden Werte zur Krankheitslast zu Baseline, wie die vom pU aufgeführten patientenberichteten Endpunkte Patient's Assessment of Arthritis Pain (PtAAP), Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI) und Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL) nichts darüber aus, über welchen Zeitraum die zu Baseline bestehende Therapie vor Studienbeginn bereits verabreicht wurde. Gleiches gilt für das Argument des pU, dass der Studieneinschluss der Patientinnen und Patienten nach Ermessen der Prüferinnen und Prüfer erfolgte, da diese nur nach bestehender Symptomatik und nicht zusätzlich nach unzureichendem Ansprechen auf eine Vortherapie über die Eignung für die Studienteilnahme entschieden. So konnten auch DMARD-naive Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden. Insgesamt ist unklar, ob bei allen Patientinnen und Patienten, die in der Studie BE OPTIMAL ihre einzige bisherige csDMARD-Therapie im Studienverlauf weiterführten, ein unzureichendes Ansprechen auf diese Therapie vorlag, da nicht ausgeschlossen ist, dass einige Patientinnen und Patienten vor Studieneinschluss noch nicht ausreichend lange mit einem csDMARD behandelt wurden, als dass von einem unzureichenden Ansprechen ausgegangen werden kann.

Patientinnen und Patienten mit csDMARD-Vortherapie, aber ohne Behandlung zu Baseline

10,5 % aller Patientinnen und Patienten in der vorgelegten 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.

Eignung für eine Therapie mit Adalimumab

Um zu überprüfen, ob über das Einschlusskriterium Eignung für eine Therapie mit Adalimumab gemäß lokaler Zulassung sichergestellt ist, 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, wurden die lokalen Zulassungen in den Ländern, in denen die Studie BE OPTIMAL durchgeführt wurde, betrachtet. Gemäß europäischer Zulassung ist Adalimumab bei Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorherige Basistherapie indiziert, sodass das Anwendungsgebiet dem von Bimekizumab entspricht [15]. Allerdings umfasst die lokale Zulassung nicht in allen Ländern, in denen die Studie BE OPTIMAL durchgeführt wurde, zwangsläufig Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine vorherige csDMARD-Therapie. Während das Anwendungsgebiet von Adalimumab in Japan, Kanada und Australien mit dem in Europa vergleichbar ist [16-18], stellt eine Vorbehandlung mit einem csDMARD in den Vereinigten Staaten von Amerika keine Voraussetzung für eine Behandlung mit Adalimumab dar [19]. Zum zugelassenen Anwendungsgebiet in Russland liegen keine Informationen vor.

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.

Damit ist auch das Einschlusskriterium Eignung für eine Behandlung mit Adalimumab gemäß lokaler Zulassung nicht geeignet, um festzustellen, ob mindestens 80 % der vom pU in die Teilpopulation eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vorher unzureichend auf eine vorangegangene csDMARD-Therapie angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Zusammenfassung

Basierend auf den beschriebenen Unsicherheiten bei den Patientinnen und Patienten mit nur 1 csDMARD-Vortherapie, die zu Baseline noch verabreicht wurde, den csDMARD-vorbehandelten Patientinnen und Patienten ohne Behandlung zu Baseline sowie dem Aspekt Eignung für eine Therapie mit Adalimumab 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 [11]. In der Studie BE OPTIMAL erhielten 252 der Patientinnen und

Patienten (74,3 %) im Bimekizumabarm zu Baseline Methotrexat (inklusive Methotrexat-Natrium), 49 (14,5 %) erhielten ein anderes csDMARD als Methotrexat und 38 (11,2 %) gar kein csDMARD (siehe Tabelle 5). Basierend auf diesen Angaben ist zunächst davon auszugehen, dass die Therapie mit Bimekizumab zu Studienbeginn bei bis zu 85,5 % der Patientinnen und Patienten entsprechend der Zulassung initiiert wurde. Allerdings war eine Anpassung der csDMARD-Therapie im Studienverlauf als sogenannte Rescuetherapie (siehe oben) sowie grundsätzlich auch die parallele Gabe mehrerer csDMARDs – sowohl zu Baseline als auch im Studienverlauf – möglich. Aus den vorliegenden Angaben zur Begleitbehandlung geht weder eindeutig hervor, wie viele Patientinnen und Patienten mehr als ein csDMARD parallel erhalten haben noch bei wie vielen im Verlauf der Studie ein Wechsel der csDMARD-Begleitbehandlung vorgenommen wurde. Damit ist nicht auszuschließen, 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. Insgesamt liegt basierend auf den Angaben zu Baseline und begleitender Therapie in Tabelle 5 der Anteil an Patientinnen und Patienten, die auf ein anderes csDMARD im Studienverlauf gewechselt sind bzw. zusätzlich zu Methotrexat ein weiteres csDMARD erhalten haben, 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 [12]. 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 [20,21]. Der Einsatz von Sulfasalazin wird dennoch leitlinienübergreifend empfohlen [13,14,22], woraus sich eine Diskrepanz zwischen den Leitlinienempfehlungen und der Zulassung ergibt. In der Studie BE OPTIMAL haben 11 der Patientinnen und Patienten (10,2 %) im Adalimumabarm begleitend Sulfasalazin und somit eine Off-Label-Therapie erhalten, die restlichen (97 Patientinnen und Patienten (89,8 %) wurden zulassungskonform behandelt. Hydroxychloroquinsulfat kam dagegen im Kontrollarm nicht zum Einsatz (siehe Tabelle 5).

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 Fragestellung 1 der 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.

Weitere Kritikpunkte

Abweichende Bimekizumab-Dosierung bei begleitender mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis

In der Studie BE OPTIMAL wurde Bimekizumab in der Dosierung 160 mg subkutan alle 4 Wochen verabreicht. Dies entspricht der zugelassenen Dosierung für Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis. Für Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis und gleichzeitiger mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis beträgt die empfohlene Dosierung abweichend 320 mg subkutan in Woche 0, 4, 8, 12, 16 und danach alle 8 Wochen. Nach 16 Wochen kann eine Umstellung auf 160 mg alle 4 Wochen in Betracht gezogen werden, sofern ein ausreichendes klinisches Ansprechen in den Gelenken nicht aufrechterhalten werden kann [11].

Die Definition der Schweregrade der Plaque-Psoriasis ist allgemein nicht eindeutig. So sieht beispielsweise die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) gemäß der Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis aus dem Jahre 2004 einen Psoriasis Area and Severity Index (PASI) > 10 oder eine betroffene Body Surface Area (BSA) > 10 % als geeignete Operationalisierung für eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis an [23]. Der Europäische Konsensus von 2011 definiert eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis als „(BSA > 10 oder PASI > 10) und Dermatology Life Quality Index (DLQI) > 10“ [24]. Die EuroGuiDerm-Leitlinie von 2020 bietet neben der Definition von 2011 auch mehrere Definitionen ohne spezifische Schwellenwerte [25]. Die deutsche S3-Leitlinie, die auf der EuroGuiDerm Leitlinie basiert, definiert eine mittelschwere bis schwere Psoriasis wie im Europäischen Konsensus als „(BSA > 10 oder PASI > 10) und DLQI > 10“. Zusätzlich gibt

die Leitlinie „Upgrade-Kriterien“ an, bei deren Vorliegen unabhängig von den zuvor genannten Kriterien ebenfalls eine Einordnung als mittelschwere bis schwere Psoriasis erfolgt [26].

Im Dossier definiert der pU eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis als PASI > 10, stellt jedoch nur den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem PASI \geq 10 dar. Der DLQI wurde in der Studie BE OPTIMAL nicht erhoben. Auch das Vorliegen der in der S3-Leitlinie angeführten „Upgrade-Kriterien“ kann basierend auf den dargestellten Angaben nicht beurteilt werden. Eine Einschätzung des Schweregrads ist daher nur anhand der Instrumente zur Erfassung der kutanen Manifestation möglich. In der Studie BE OPTIMAL hatten im Bimekizumabarm zu Baseline 11,5 % der Patientinnen und Patienten einen PASI \geq 10 und 16,5 % einen BSA > 10 %. Somit wird davon ausgegangen, dass trotz der Unsicherheit bezüglich des Schwellenwerts des PASI mehr als 10 % der Patientinnen und Patienten nicht die empfohlene Bimekizumab-Dosierung erhalten haben.

Die größte Diskrepanz zwischen den Dosierungen besteht während der ersten 16 Wochen der Behandlung, in denen bei Patientinnen und Patienten mit einer begleitenden mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis die doppelte Wirkstoffmenge empfohlen wird. Nach 16 Wochen gleichen sich die Dosierungen an und ab diesem Zeitpunkt ist auch ein Wechsel auf die in der Studie eingesetzte Dosis von 160 mg alle 4 Wochen gemäß Fachinformation möglich. Da für die Nutzenbewertung aufgrund des längeren Beobachtungszeitraums grundsätzlich primär die Auswertungen zu Woche 52 relevant sind, wird davon ausgegangen, dass die vorliegende Abweichung im späteren Studienverlauf keinen wesentlichen Einfluss auf die Ergebnisse hat.

Endpunkte

Analysen auf Grundlage einer eingeschränkten Studienpopulation

Für folgende Endpunkte schließt der pU in seine Responderanalysen nur Patientinnen und Patienten ein, die zu Studienbeginn folgende Krankheitsaktivität aufwiesen:

- Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Enthesitis Index: nur Patientinnen und Patienten mit SPARCC > 0 zu Baseline
- LEI: nur Patientinnen und Patienten mit LEI > 0 zu Baseline
- Leeds Daktylitis Index (LDI): nur Patientinnen und Patienten mit LDI > 0 zu Baseline
- Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI): nur Patientinnen und Patienten mit einem Wert \geq 4 zu Baseline
- PASI: nur Patientinnen und Patienten mit Psoriasis auf \geq 3 % der Körperoberfläche zu Baseline
- modifizierter Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI): nur Patientinnen und Patienten mit mNAPSI > 0 zu Baseline

- 12-item Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID-12): nur Patientinnen und Patienten mit einem Wert ≥ 3 zu Baseline
- HAQ-DI: nur Patientinnen und Patienten mit einem Wert $\geq 0,45$ zu Baseline
- Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F): nur Patientinnen und Patienten mit einem Wert $\leq 44,2$ zu Baseline

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Grundsätzlich besteht auch für Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn z. B. keine Enthesitis oder nur eine geringe Hautsymptomatik aufweisen, ein Risiko, diese Symptome im weiteren Krankheitsverlauf auszubilden. Somit steht die gesamte Studien- bzw. relevante Teilpopulation für diese Endpunkte unter Risiko. Durch die gewählte Operationalisierung des pU ist es gegebenenfalls nicht möglich, Aussagen für die gesamte Zielpopulation abzuleiten. Es ist folglich erforderlich, in die Auswertung dieser Endpunkte alle Patientinnen und Patienten der Teilpopulation einzuschließen. Solche Auswertungen sind grundsätzlich zu den Endpunkten, die in der Studie bei allen Patientinnen und Patienten erhoben wurden, möglich. Der PASI und der mNAPSI wurden dagegen gemäß Studienprotokoll im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten erhoben, die zu Studienbeginn eine gewisse Krankheitsaktivität (siehe oben) aufwiesen. Dies sind für den PASI 49,0 % und für den mNAPSI 55,3 % der Patientinnen und Patienten in der vom pU vorgelegten Teilpopulation. Solange nicht mindestens 70 % der Teilpopulation in die Analyse eingehen, sind die Responderanalysen zu diesen Instrumenten nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für die Darstellung der Ergebnisse zu den häufigen SUEs verwendet der pU für den Interventionsarm einen Trennwert, der von dem der Dossievorlage abweicht [27]. Wie in der Dossievorlage beschrieben sollen für die Darstellung der SUEs nach Organsystemen und Einzelereignissen zusätzlich zu Ereignissen, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, auch Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind, dargestellt werden.

Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UEs)

Der pU stellt im Dossier den Endpunkt „Abbruch wegen UEs“ operationalisiert als UEs, die zum Studienabbruch führten, dar. Angaben zu UEs, die zu einem Therapieabbruch führten, liegen hingegen nicht vor, obwohl gemäß Studienprotokoll sowohl UEs, die zum Therapieabbruch führten, als auch UEs, die zum Studienabbruch führten, erhoben werden sollten.

I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

I 3.3 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.

I 4 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Bimekizumab (Stand zum 17.04.2023)
- bibliografische Recherche zu Bimekizumab (letzte Suche am 17.04.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Bimekizumab (letzte Suche am 17.04.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Bimekizumab (letzte Suche am 17.04.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Bimekizumab (letzte Suche am 06.07.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine relevante Studie identifiziert.

I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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.

I 4.3 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.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 6 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Bimekizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 6: 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

Für Fragestellung 1 weicht die oben beschriebene Einschätzung von der des pU ab, der für bDMARD-naive Patientinnen und Patienten einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet. Für die in Fragestellung 2 umfassten Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben, beansprucht der pU ebenfalls keinen Zusatznutzen.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. McInnes IB, Asahina A, Coates LC et al. Bimekizumab in patients with psoriatic arthritis, naive to biologic treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE OPTIMAL). Lancet 2022. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02302-9](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02302-9).
3. UCB Pharma. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Active-Reference (Adalimumab) Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bimekizumab in the Treatment of Study Participants with Active Psoriatic Arthritis; study NCT03895203; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2023.
4. UCB Biopharma. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Active-Reference (Adalimumab) Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bimekizumab in the Treatment of Study Participants with Active Psoriatic Arthritis; study NCT03895203 [unveröffentlicht]. 2022.
5. UCB Biopharma. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Active-Reference Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Study Participants with Active Psoriatic Arthritis; study NCT03895203; Interim Report Week 24 [unveröffentlicht]. 2022.
6. UCB Biopharma. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Active Reference (Adalimumab) Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bimekizumab in the Treatment of Subjects with Active [online]. [Zugriff: 21.08.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002322-20.
7. UCB Biopharma. A Study to Test the Efficacy and Safety of Bimekizumab in the Treatment of Subjects With Active Psoriatic Arthritis [online]. 2023 [Zugriff: 21.08.2023]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03895203>.
8. UCB Japan. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Active Reference (Adalimumab) Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bimekizumab in the Treatment of Subjects With Active Psoriatic Arthritis [online]. [Zugriff: 21.08.2023]. URL: https://rctportal.niph.go.jp/en/detail?trial_id=jRCT2080224795.
9. UCB Biopharma. A Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of Bimekizumab in the Treatment of Subjects With Active Psoriatic Arthritis (BE VITAL) [online]. 2023 [Zugriff: 21.08.2023]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04009499>.

10. Taylor W, Gladman D, Helliwell P et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; 54(8): 2665-2673. <https://dx.doi.org/10.1002/art.21972>.
11. UCB. Bimzelx 160 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen [online]. 2023 [Zugriff: 03.07.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
12. Abbvie. Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen [online]. 2021 [Zugriff: 06.07.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
13. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(6): 700-712. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217159>.
14. Coates LC, Corp N, van der Windt DA et al. GRAPPA Treatment Recommendations: 2021 Update. *J Rheumatol* 2022. <https://dx.doi.org/10.3899/jrheum.211331>.
15. European Medicines Agency. CHMP Summary of opinion (post authorisation); Humira [online]. 2020 [Zugriff: 21.08.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-humira-ii-198_en.pdf.
16. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Report on the Deliberation Results - Humira [online]. 2016 [Zugriff: 28.06.2023]. URL: <https://www.pmda.go.jp/files/000224547.pdf>.
17. Therapeutic Goods Administration. Yuflyma [online]. 2022 [Zugriff: 25.07.2023]. URL: <https://www.tga.gov.au/resources/auspmd/yuflyma>.
18. Abbvie. HUMIRA [online]. 2018 [Zugriff: 22.08.2023]. URL: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00046744.PDF.
19. Abbvie. HUMIRA (adalimumab) injection, for subcutaneous use [online]. 2021 [Zugriff: 21.08.2023]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125057s417lbl.pdf.
20. Sanofi. Quensyl [online]. 2022 [Zugriff: 08.09.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
21. medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate. Fachinformation Sulfasalazin medac 500 mg magensaftresistente Filmtabletten (Stand 05/2022).
22. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2019; 71(1): 2-29. <https://dx.doi.org/10.1002/acr.23789>.

23. European Medicines Agency. Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products Indicated for the Treatment of Psoriasis [online]. 2004 [Zugriff: 21.08.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-indicated-treatment-psoriasis_en.pdf.
24. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Arch Dermatol Res 2011; 303(1): 1-10. <https://dx.doi.org/10.1007/s00403-010-1080-1>.
25. Nast A, Smith C, Spuls PI et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 1: treatment and monitoring recommendations. J Eur Acad Dermatol Venereol 2020; 34(11): 2461-2498. <https://dx.doi.org/10.1111/jdv.16915>.
26. Nast A, Altenburg A, Augustin M et al. Deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, adaptiert von EuroGuiDerm - Teil 2: Therapiemonitoring, besondere klinische Situationen und Komorbidität. J Dtsch Dermatol Ges 2021; 19(7): 1092-1117. https://dx.doi.org/10.1111/ddg.14507_g.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4; Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021 [online]. 2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2021-12-16_An12_6_Modul4.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
bimekizumab OR UCB-4940

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
bimekizumab* OR UCB-4940 OR UCB4940 OR (UCB 4940)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search / Advanced Search

Suchstrategie
bimekizumab OR UCB-4940 OR UCB4940 OR UCB 4940

I Anhang B Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie BE OPTIMAL

Tabelle 7: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
BE OPTIMAL	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit aktiver Psoriasis-Arthritis ^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit oder ohne csDMARD-Vorbehandlung^c ▪ ohne vorherige Therapie mit einem Biologikum zur Behandlung von Psoriasis-Arthritis oder Psoriasis 	Bimekizumab (N = 431) Placebo (N = 281) ^d Adalimumab (N = 140) jeweils als Monotherapie oder in Kombination mit csDMARDs davon vom pU ausgewertete Teilpopulation ^e : Bimekizumab (n = 339) Adalimumab (n = 108) jeweils als Monotherapie oder in Kombination mit csDMARDs	Screening: bis zu 35 Tage Behandlung: 52 Wochen ^f Nachbeobachtung für UEs: 20 Wochen nach letzter Gabe der Studienmedikation	135 Zentren in Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Polen, Russland, Spanien, Tschechien, Ungarn, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten 04/2019–07/2022 Datenschnitte: Interimsanalyse zu Woche 24: 27.10.2021 Woche 52: k. A. Finale Analyse: k. A. ^g	primär: ACR50 zu Woche 16 sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 7: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Psoriasis-Arthritis definiert gemäß CASPAR-Kriterien; Symptome seit mindestens 6 Monaten; zusätzlich sollten bei den Patientinnen und Patienten ≥ 3 geschwollene und ≥ 3 druckschmerzempfindliche Gelenke sowie ≥ 1 aktive Läsion und / oder eine dokumentierte Vorgeschichte einer Plaque-Psoriasis</p> <p>c. Folgende Wirkstoffe wurden in der Studie BE OPTIMAL als csDMARD definiert: Methotrexat, Sulfasalazin, Leflunomid, Methotrexat-Natrium, Apremilast, Ciclosporin, Tofacitinib, Hydroxychloroquinsulfat, Azathioprin.</p> <p>d. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt, zur Begründung siehe Fließtext.</p> <p>e. Die vom pU gebildete Teilpopulation umfasst Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis mit ≥ 1 vorangegangener DMARD-Therapie.</p> <p>f. Patientinnen und Patienten, die bis Woche 52 nicht die Studienmedikation abgebrochen hatten, konnten in die offene Extensionsstudie PA0012 übergehen. Angaben, wie viele Patientinnen und Patienten vom pU ausgewerteten Teilpopulation in die offene Extensionsstudie übergangen, liegen nicht vor. In der Gesamtpopulation gingen im Bimekizumabarm 379 von 431 (87,9%) und im Adalimumabarm 121 von 140 (86,4 %) in die offene Extensionsstudie über.</p> <p>g. Finaler Studienbericht vom 02.12.2022; der finale Bericht umfasst Auswertungen zu Nutzenendpunkten, nachdem alle Patientinnen und Patienten Woche 52 erreicht haben, die Auswertungen zu Schadenendpunkten umfassen über die 52 Wochen hinaus noch weitere 20 Wochen Safety-Follow-up bei den Patientinnen und Patienten, die nicht in die offene Extensionsstudie übergangen oder die die Studienmedikation vorzeitig abgebrochen hatten. Zum Zeitpunkt der 2. Interimsanalyse (Woche 52) hatten alle bis auf 2 Patientinnen und Patienten die 20-wöchige Nachbeobachtung für Nebenwirkungen abgeschlossen.</p> <p>ACR50: Verbesserung der American-College-of-Rheumatology-Kriterien um 50 %; bDMARD: biologisches DMARD; CASPAR: Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; n: vom pU ausgewertete Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Studie BE OPTIMAL	Bimekizumab 160 mg, s. c. alle 4 Wochen (Baseline bis Woche 48) + Placebo s.c. alle 4 Wochen (Woche 2 bis Woche 50) als Monotherapie oder in Kombination mit csDMARDs ^a	Adalimumab 40 mg s. c., alle 2 Wochen (Baseline bis Woche 50) als Monotherapie oder in Kombination mit csDMARDs ^a
<p>Erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ csDMARDs^a <p>Vor- und Begleitbehandlung</p> <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jegliches bDMARD zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis oder Plaque-Psoriasis ▪ Azathioprin, Ciclosporin, Cyclophosphamid, Mycophenolsäure, Mycophenolat mofetil, andere nicht erlaubte tsDMARDs (z. B. Tofacitinib) ≥ 8 Wochen vor der ersten Studienmedikation und im Studienverlauf ▪ Teilnahme an einer Studie mit einer systemischen Studienmedikation ≤ 12 Wochen oder mindestens 5 Halbwertszeiten (je nachdem, was länger war) vor Baseline oder mit einem Medizinprodukt ≤ 4 Wochen vor Baseline ▪ größere chirurgische Eingriffe < 3 Monate vor Baseline oder geplant < 6 Monate nach Studienschluss ▪ Psoralen und UV-A-Fototherapie während der ersten 16 Wochen der Studie ▪ Lebendimpfstoffe während der Studie und bis 20 Wochen nach der letzten Studienmedikation <p><u>erlaubt</u></p> <p><u>zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis^b</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Methotrexat oder Leflunomid, sofern die Behandlung ≥ 12 Wochen vor Baseline begonnen und ≥ 8 Wochen vor Randomisierung in stabiler Dosierung verabreicht wurde ▪ Sulfasalazin, Hydroxychloroquin oder Apremilast, sofern die Behandlung ≥ 8 Wochen vor der ersten Studienmedikation begonnen und ≥ 4 Wochen vor Randomisierung in stabiler Dosierung verabreicht wurde ▪ NSAIDs, COX-2-Inhibitoren, Analgetika^c (einschließlich schwacher Opiode, wenn diese regelmäßig zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis und ≥ 14 Tage vor Baseline in stabiler Dosierung eingenommen werden, ▪ orale Kortikosteroide (mittlere Dosis ≤ 10 mg Prednisolon oder vergleichbarer Wirkstoff/Tag) ≥ 14 Tage^d vor Baseline in stabiler Dosierung <p><u>zur Behandlung der Plaque-Psoriasis:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ topische Feuchtigkeitscremes oder Emollienzen, Salizylsäure-haltige Präparate, Badeöle und Hafermehlbäder ▪ milde topische Kortikosteroide ausschließlich für Gesicht, Achseln und / oder Genitalien ▪ nach der Studienvisite zu Woche 16: zusätzlich topische Retinoide, Vitamin D-Analoga, Steinkohleteer-haltige Präparate und topische Kortikosteroide höherer Wirkstärke, falls zur Schubkontrolle medizinisch indiziert (Anwendung jeweils ≥ 24 Stunden vor einer Studienvisite) 		

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>a. Folgende Wirkstoffe wurden in der Studie BE OPTIMAL als csDMARD definiert: Methotrexat, Sulfasalazin, Leflunomid, Methotrexat-Natrium, Apremilast, Ciclosporin, Tofacitinib, Hydroxychloroquinsulfat, Azathioprin. Eine gleichzeitige Gabe mehrerer csDMARDs bis auf die Kombination Methotrexat und Leflunomid war möglich.</p> <p>b. Eine Dosiserhöhung sowie die Aufnahme einer zusätzlichen Begleitbehandlung war innerhalb der ersten 16 Wochen der Behandlung mit der Studienmedikation untersagt. Davon ausgenommen waren Therapieanpassungen aufgrund von Unverträglichkeiten. Nach Woche 16 war eine Anpassung der Begleitbehandlung (vom pU als Rescuetherapie bezeichnet) erlaubt.</p> <p>c. Anwendung jeweils ≥ 24 Stunden vor einer Studienvsitede, bei der die Krankheitsaktivität erhoben wird</p> <p>d. Vor Protokoll-Amendment 1 (10.01.2020) betrug die zeitliche Einschränkung ≥ 28 Tage vor Baseline</p> <p>bDMARD: biologisches DMARD; COX: Cyclooxygenase; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; NSAID: nichtsteroidales Antirheumatikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: subkutan; tsDMARD: zielgerichtetes synthetisches DMARD; UV: Ultraviolett</p>	

I Anhang C Patientencharakteristika der vom pU ausgewerteten Teilpopulation der Studie BE OPTIMAL

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU ausgewerteten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Bimekizumab N ^a = 339	Adalimumab N ^a = 108
BE OPTIMAL		
Alter [Jahre], MW (SD)	48 (13)	49 (12)
Geschlecht [w / m], %	53 / 47	50 / 50
Geografische Region, n (%)		
Nordamerika	34 (10)	7 (7)
Westeuropa	52 (15)	15 (14)
Osteuropa	224 (66)	76 (70)
Asien	29 (9)	10 (9)
Zeit seit der ersten PsA-Diagnose in Jahren,		
MW (SD)	5,9 (7,2)	5,7 (6,3)
Median [Min; Max]	3,7 [0,2; 49,8]	3,2 [0,4; 29,7]
PsA Subtyp, n (%)		
symmetrische Polyarthritis	212 (63)	50 (46)
asymmetrische Oligoarthritis	94 (28)	45 (42)
Arthritis der distalen Interphalangealgelenke	15 (4)	8 (7)
psoriatische Spondylitis	12 (4)	3 (3)
Arthritis mutilans	6 (2)	2 (2)
Baseline BSA, n (%)		
< 3 %	170 (50)	58 (54)
≥ 3 - 10 %	113 (33)	31 (29)
> 10 %	56 (17)	19 (17,6)
Baseline PASI, MW (SD)	4,5 (5,4)	4,7 (6,2)
Median [Min; Max]	2,7 [0,0; 46,0]	3,0 [0,0; 35,0]
Baseline PASI, n (%)		
< 10	300 (89)	95 (88)
10–20	32 (9)	9 (8)
> 20	7 (2)	4 (4)
Nagelpsoriasis (mNAPSI > 0), n (%)	188 (56)	59 (55)
Baseline TJC68		
MW (SD)	16,3 (11,3)	17,2 (12,6)
Median [Min; Max]	14,0 [3,0; 66,0]	13,5 [4,0; 68,0]

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU ausgewerteten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Bimekizumab N ^a = 339	Adalimumab N ^a = 108
Baseline SJC66		
MW (SD)	8,9 (6,0)	9,5 (7,1)
Median [Min; Max]	7,0 [3,0; 48,0]	7,0 [3,0; 48,0]
Enthesitis (LEI > 0), n (%)	108 (32)	25 (23)
Enthesitis (SPARCC Enthesitis Index > 0), n (%)	125 (37)	30 (28)
Daktylitis (LDI > 0), n (%)	37 (11)	8 (7)
BASDAI ≥ 4, n (%)	243 (72)	83 (77)
Baseline HAQ-DI, MW (SD)	0,8 (0,6)	0,9 (0,6)
Baseline PtAAP, MW (SD)	54,4 (23,8)	56,8 (24,1)
Baseline PGA-PsA, MW (SD)	53,9 (23,3)	57,6 (21,6)
Therapieabbruch, n (%) ^b	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%) ^c	27 (8,0)	10 (9,3)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. In der Gesamtpopulation haben 4 Patientinnen und Patienten im Bimekizumab und 2 Patientinnen und Patienten im Adalimumabarm alle geplanten Visiten bis Woche 52 wahrgenommen, die zu Woche 52 nicht mehr die randomisierte Behandlung erhielten.</p> <p>c. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Bimekizumab-Arm vs. Adalimumab-Arm waren: UEs (3 % vs. 6 %), Widerruf der Einverständniserklärung (3 % vs. 2 %), Fehlendes Ansprechen (< 1 % vs. 2 %)</p> <p>BSA: Body Surface Area; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; DSS: Dactylitis Severity Score; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; LDI: Leeds Daktylitis Index; LEI: Leeds Enthesitis Index; Max: Maximum; m: männlich; Min: Minimum; mNAPSI: modifizierter Nail Psoriasis Severity Index; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PASI: Psoriasis Area Severity Index; PGA: Patient’s Global Assessment of Arthritis;; PsA: Psoriasis-Arthritis; PtAAP: Patient’s Assessment of Arthritis Pain; RCT: randomisierte kontrollierte Studie SD: Standardabweichung; SJC; Swollen Joint Count; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; TJC: Tender Joint Count; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p>		

I Anhang D 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.

„Bimekizumab soll gemäß Fach- und Gebrauchsinformation angewendet werden, d. h. in der zugelassenen Dosierung sowie unter Berücksichtigung aller in der Fachinformation dargestellten Gegenanzeigen sowie besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen.

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

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

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

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

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

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

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

Anforderungen an die Art der Anwendung und Dauer der Behandlung

Plaque-Psoriasis

Die empfohlene Dosis für erwachsene Patienten mit Plaque-Psoriasis beträgt 320 mg (verabreicht als 2 subkutane Injektionen zu jeweils 160 mg) in Woche 0, 4, 8, 12, 16 und danach alle 8 Wochen.

Psoriasis-Arthritis

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

Für PsA-Patienten mit gleichzeitig bestehender mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ist die empfohlene Dosis die gleiche wie für Plaque-Psoriasis [320 mg (verabreicht als 2 subkutane Injektionen zu jeweils 160 mg) in Woche 0, 4, 8, 12, 16 und danach alle 8 Wochen]. Nach 16 Wochen wird eine regelmäßige Bewertung der Wirksamkeit empfohlen und wenn ein ausreichendes klinisches Ansprechen in den Gelenken nicht aufrechterhalten werden kann, kann eine Umstellung auf 160 mg alle 4 Wochen in Betracht gezogen werden.

Axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA und AS)

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

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

Dieses Arzneimittel wird als subkutane Injektion verabreicht.

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

Die Fertigspritze oder der Fertigen darf nicht geschüttelt werden.

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

Besondere Patientengruppen

Übergewichtige Patienten mit Plaque-Psoriasis

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

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

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

Kinder und Jugendliche

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

Gegenanzeigen

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

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Infektionen

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

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

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

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

Untersuchung auf Tuberkulose vor Behandlungsbeginn

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

Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- *Rückverfolgbarkeit: die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels müssen eindeutig dokumentiert werden.*
- *Entzündliche Darmerkrankungen*
- *Überempfindlichkeit*
- *Impfungen*
- *Natriumgehalt: Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.*

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abbildungsverzeichnis.....	II.4
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.5
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2).....	II.6
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.6
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.6
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.7
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.7
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.9
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.10
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.10
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.11
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3) ...	II.12
II 2.1 Behandlungsdauer	II.12
II 2.2 Verbrauch.....	II.13
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	II.13
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.13
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.14
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.15
II 2.7 Versorgungsanteile	II.18
II 3 Literatur.....	II.19

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.11
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.15

II **Abbildungsverzeichnis**

Seite

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in
der GKV-Zielpopulation II.7

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
bDMARD	Biologic Disease modifying antirheumatic Drug (biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum)
csDMARD	Conventional synthetic Disease modifying antirheumatic Drug (konventionelles synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum)
DMARD	Disease modifying antirheumatic Drug (krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
i. v.	intravenös
pU	pharmazeutischer Unternehmer
TNF	Tumornekrosefaktor

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Psoriasis-Arthritis stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Bimekizumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet allein oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis angewendet, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben [1].

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in:

- Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1) und
- Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 2).

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

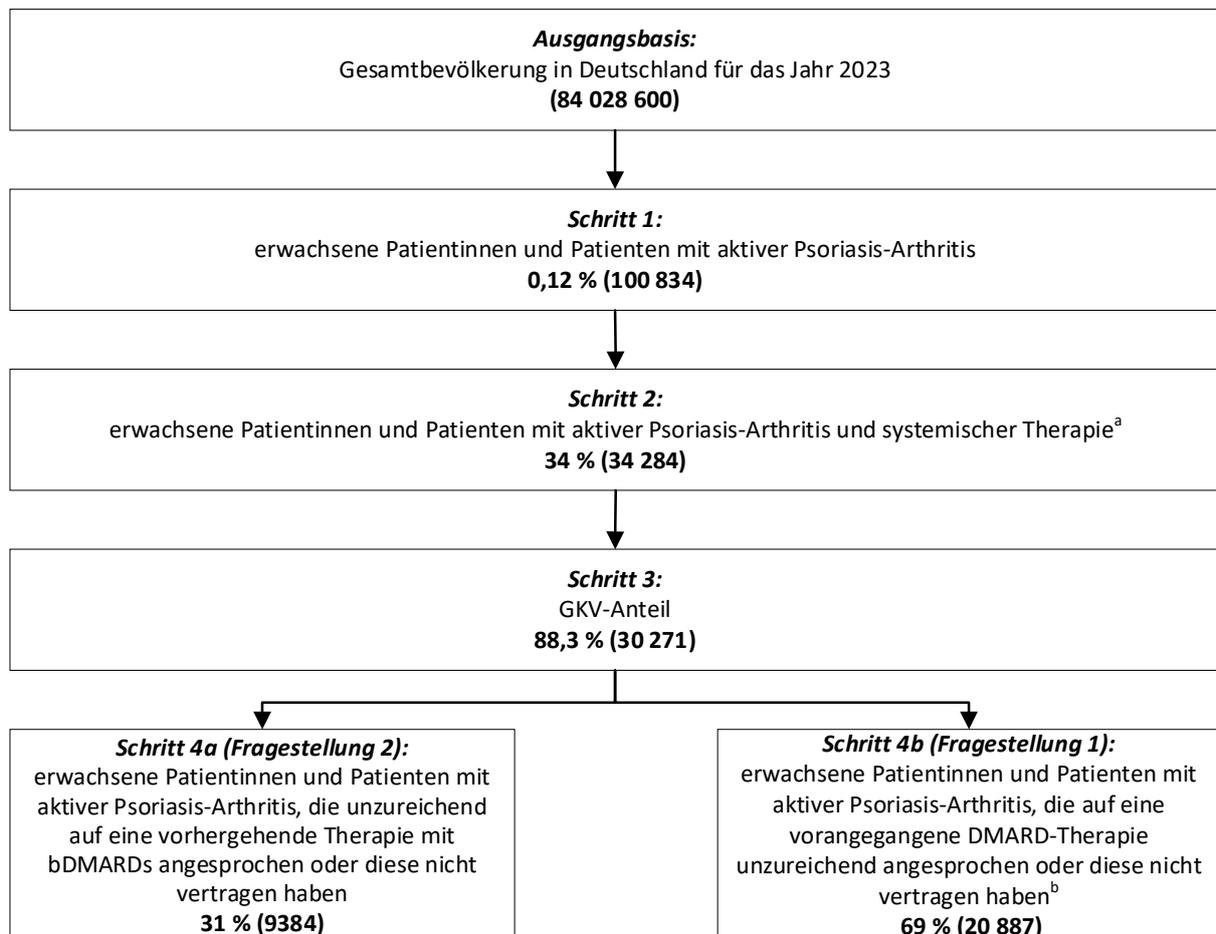
II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis verschiedene Limitationen aufweisen würden. Dies sind laut pU insbesondere eine unzureichende Symptom- bzw. Krankheitskontrolle, sowie ein unzureichendes Therapieansprechen bei bDMARD-erfahrenen Patientinnen und Patienten. Daher bestehe laut pU weiterhin ein hoher Bedarf an therapeutischen Optionen, die eine langanhaltende Krankheitskontrolle in allen Krankheitsdomänen der Psoriasis-Arthritis ermöglichen und dabei gut verträglich sind.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

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



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

a. Der pU operationalisiert die systemische Therapie über das Vorliegen einer bDMARD-Therapie.

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

bDMARD: biologisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Ausgangsbasis

Der pU gibt an, dass er die Patientenzahlen auf der Grundlage der GKV-Routinedatenanalyse herleitet, die dem Modul 3 A des Dossiers zu Ixekizumab in der Indikation Psoriasis-Arthritis

aus dem Jahr 2018 entnommen wurden [2]. Dementsprechend wendet er die Anteile aus der GKV-Routinedatenanalyse auf die prognostizierte Anzahl von 84 028 600 Personen für das Jahr 2023 gemäß der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (Variante G2L2W1 – moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit und Lebenserwartung bei niedrigem Wanderungssaldo) [3] an.

Schritt 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis

Der pU verwendet eine Prävalenz von 0,12 % [2] der aktiven Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen, die innerhalb einer Stichprobe von durchgehend Versicherten im Beobachtungszeitraum 2012 bis 2016 der im Modul 3 A des Dossiers zu Ixekizumab aus dem Jahr 2018 herangezogenen GKV-Routinedatenanalyse ermittelt wurde [2]. Er multipliziert sie mit der für das Jahr 2023 vorausgerechneten Bevölkerungszahl in Deutschland von 84 028 600 [3] und ermittelt so eine Anzahl von 100 834 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis in Deutschland. Die aktive Psoriasis-Arthritis wurde im Dossier für Ixekizumab im Jahr 2018 [2] anhand derjenigen operationalisiert, die mindestens eine der in der Routinedatenanalyse untersuchten systemischen Therapien aufgrund der Psoriasis-Arthritis im Jahr 2016 erhalten haben.

Schritt 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis und systemischer Therapie (mit bDMARD)

Der pU operationalisiert die systemische Therapie über das Vorliegen einer bDMARD-Therapie. Auf Basis des vorangegangenen Schrittes und eines Anteils von 34 % aus der GKV-Routinedatenanalyse ermittelt der pU eine Anzahl von 34 284 Patientinnen und Patienten in Deutschland, die nicht ausreichend auf eine vorherige Therapie mit ≥ 1 DMARD(s) ansprechen oder diese nicht vertragen haben. Der Anteil in Höhe von 34 % wurde im Dossier von Ixekizumab anhand der Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die im Analysejahr 2016 mit einem bDMARD behandelt werden, ermittelt [2,4].

Schritt 3: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88,3 % [3,5] ermittelt der pU eine Anzahl von 30 271 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Schritt 4: Aufteilung nach Fragestellungen

Schritt 4a: Fragestellung 2

Der pU verwendet einen Anteil von 31 % der Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben [2]. Diese Patientengruppe wird in der GKV-Routinedatenanalyse operationalisiert als Patientinnen und Patienten, die im Vorbeobachtungszeitraum (01.01.2012 bis 31.12.2015) mindestens 1 bDMARD-Vorthherapie aufweisen und im Analysejahr 2016 eine bDMARD-Therapie erhalten.

Schritt 4b: Fragestellung 1

Der pU nimmt im Umkehrschluss an, dass alle Patientinnen und Patienten ohne bDMARD-Therapie im Vorbeobachtungszeitraum bDMARD-naiv sind und für eine erstmalige Therapie mit bDMARDs infrage kommen und wendet hierfür einen Anteil von 69 % an [2].

Zusammenfassend ermittelt der pU insgesamt eine Anzahl von 30 271 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (siehe Schritt 3). Diese verteilt sich wie folgt:

- Für Fragestellung 1 (erwachsene bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben) ergeben sich 20 887 Patientinnen und Patienten in der GKV.
- Für Fragestellung 2 (erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben) ermittelt der pU eine Anzahl von 9384 Patientinnen und Patientinnen in der GKV.

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

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU zieht für seine Herleitung der Zielpopulation die Annahmen und Anteile der Routinedatenanalyse aus dem Dossier von Ixekizumab zum selben Anwendungsgebiet des Jahres 2018 [2] heran. Die in der dazugehörigen Dossierbewertung zu Ixekizumab aus dem Jahr 2018 beschriebenen inhaltlichen Unklarheiten bezüglich der Stichprobe und der Aufgreifkriterien der Routinedatenanalyse bleiben unverändert bestehen [6]. Zudem weist die zitierte Routinedatenanalyse, welche die Verordnungen von Patientinnen und Patienten aus dem Betrachtungsjahr 2016 einschließt, eine eingeschränkte Aktualität aufgrund der nicht berücksichtigten neu zugelassenen Wirkstoffe nach dem Jahr 2016 auf, wodurch unklar ist, ob die Angaben auf die heutige Versorgungssituation in Deutschland übertragbar sind.

In Schritt 2 operationalisiert der pU Patientinnen und Patienten mit systemischer Therapie ausschließlich als diejenigen, die im Analysejahr ein bDMARD erhalten. Die herangezogene Herleitung basiert auf einer Analyse aus dem Jahr 2016. Zu diesem Zeitpunkt war aufgrund der klinischen Versorgungssituation ein Wechsel von einem konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (csDMARD) auf ein anderes csDMARD möglich. Für Fragestellung 1 fehlen demnach die Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine oder mehrere vorangegangene Behandlungen mit einem csDMARD ansprachen oder diese nicht vertragen haben und bisher noch nicht auf eine bDMARD-Therapie umgestellt wurden.

Einordnung in vergangene Verfahren

In den letzten beiden Verfahren aus dem Jahr 2021 zum selben Anwendungsgebiet von Upadacitinib sowie Risankizumab [7-10] bezog sich der pU ebenfalls für die Herleitung auf das Verfahren zu Ixekizumab in der Indikation Psoriasis-Arthritis aus dem Jahr 2018 [7-10].

Im aktuellen Verfahren ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Vergleich zu den Verfahren zu Upadacitinib sowie Risankizumab aus dem Jahr 2021 insgesamt etwas höher (9384 für Fragestellung 2 und 20 887 für Fragestellung 1, vorher 9272 und 20 638 (Upadacitinib) und 9314 und 20 732 (Risankizumab) [7-10]). Die abweichenden Patientenzahlen sind auf die vom pU herangezogenen aktualisierten höheren Bevölkerungszahlen in der Ausgangsbasis (84 028 600, vorher 83 495 000) sowie einen (leicht) höheren GKV-Anteil im aktuellen Verfahren (88,3 %, vorher 88,2 % bzw. 87,8 %) zurückzuführen [7-10]).

Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung der beschriebenen Unklarheiten als unterschätzt einzustufen insbesondere aufgrund dessen, dass eine Teilpopulation des Anwendungsgebiets in Fragestellung 1 nicht enthalten ist (siehe Bewertung zu Ixekizumab [6], Upadacitinib [9] sowie Risankizumab [10]).

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Fragestellungen keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU erwartet in den nächsten 5 Jahren keine wesentlichen Änderungen der Inzidenz bzw. der Prävalenz.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Bimekizumab	Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, davon	30 271	Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation, wie bereits in vergangenen Verfahren von Ixekizumab aus dem Jahr 2018 [6], Upadacitinib aus dem Jahr 2021 [9] sowie Risankizumab aus dem Jahr 2021 [10] beschrieben und unter Berücksichtigung der unverändert gültigen Unsicherheiten, unterschätzt. Dies ist auf Fragestellung 1 zurückzuführen, die eine Teilpopulation des Anwendungsgebiets nicht enthält (siehe [6,9,10]).
	Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD ^b -Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^c (Fragestellung 1)	20 887	
	Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 2)	9384	
<p>a. Angaben des pU b. Hiermit sind csDMARDs gemeint. 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; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)

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

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1):
 - ein Tumornekrosefaktor (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
- Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 2):
 - 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

Der pU bezieht sich ausschließlich auf die anfallenden Kosten im Rahmen der jeweiligen Erhaltungstherapie, da die Psoriasis-Arthritis eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf darstellt. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

Der pU führt die Kosten von Methotrexat nicht separat auf, da die Kosten für Methotrexat sowohl bei Bimekizumab als auch bei den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie anfallen können. Dies entspricht den Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Risankizumab im selben Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2021 [11].

Zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch und zu den Kosten von Infliximab macht der pU Angaben für die intravenöse (i. v.) Gabe [12]. Eine subkutane Darreichungsform [13] ist, wie der pU auch anmerkt, ebenfalls verfügbar. Für sie ergeben sich abweichende Kosten.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Bimekizumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Angaben der Fachinformationen [1,12,14-21].

Der pU geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist nachvollziehbar.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,12,14-21].

Der Verbrauch von Infliximab, Golimumab und Ustekinumab richtet sich nach dem Körpergewicht [12,16-18].

Für die Berechnung des Verbrauchs von Infliximab veranschlagt der pU 85,7 kg als durchschnittliches Körpergewicht einer Patientin bzw. eines Patienten mit Psoriasis-Arthritis [22,23]. Bei Veranschlagung eines durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen von 77,7 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [24] ergibt sich ein entsprechend niedrigerer Verbrauch.

Für Golimumab und Ustekinumab setzt der pU einen Verbrauch sowohl für Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht von ≤ 100 kg (Dosis von 50 mg bzw. 45 mg) als auch für Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht > 100 kg (Dosiserhöhung auf 100 mg bzw. 90 mg) an. Unter Zugrundelegung eines durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen von 77,7 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [24] erfolgt die Bewertung der Kostenangaben zu diesen beiden Wirkstoffen basierend auf den Dosierungsangaben in den Fachinformationen [16-18,24] ausschließlich für ein Körpergewicht von ≤ 100 kg. Die obere Grenze der vom pU angegebenen Arzneimittelkosten entfällt daher für Golimumab. Für Ustekinumab ergeben sich hieraus keine Konsequenzen für die Bewertung der Arzneimittelkosten.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Bimekizumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.04.2023 wieder.

Für Adalimumab, Etanercept und Infliximab ergeben sich bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts, der auf Grundlage des Festbetrags berechnet wurde, niedrigere Kosten als vom pU angegeben.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU weist korrekt darauf hin, dass für die Wirkstoffe Bimekizumab, Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab und Ustekinumab laut Fachinformationen [1,12,14,16-18,20,21] zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, u. a. für eine Überwachung auf Tuberkulose und / oder Infektionen während der Behandlung, erforderlich sind. Jedoch setzt der pU dafür keine Kosten an und begründet dies damit, dass sich diese anhand der Angaben in den Fachinformationen [1,12,14,16-18,20,21] nicht quantifizieren lassen.

Darüber hinaus setzt der pU für Ixekizumab und Secukinumab keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies ist nachvollziehbar.

Für Infliximab (i. v.) setzt der pU Kosten für eine Zusatzpauschale für die ambulante Beobachtung und Betreuung mit einer Dauer von ≥ 2 Stunden (Ziffer 01510 gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab) an. Dies ist gemäß den Angaben in der Fachinformation [12] nachvollziehbar.

Für Infliximab (i. v.) setzt der pU außerdem Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe in Höhe von 71 € an. Die Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [25,26].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 2 in Abschnitt II 2.6.

Der pU ermittelt für Bimekizumab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 18 751,65 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Diese sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Die angegebenen Jahrestherapiekosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien beinhalten – mit Ausnahme von Infliximab – ausschließlich Arzneimittelkosten. Für Infliximab beinhalten die Jahrestherapiekosten neben den Arzneimittelkosten auch Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe. Für Ixekizumab und Secukinumab sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten plausibel. Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten von Certolizumab Pegol, Ustekinumab sowie die Untergrenze von Golimumab sind plausibel. Die obere Grenze der vom pU angegebenen Arzneimittelkosten entfällt für Golimumab (siehe Abschnitt II 2.2).

Die Arzneimittelkosten von Adalimumab, Etanercept und Infliximab sind bei Veranschlagung eines Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags niedriger als vom pU angegeben. Im Fall von Infliximab kommt hinzu, dass bei Berücksichtigung eines durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen von 77,7 kg (siehe Abschnitt II 2.2) sich ein niedrigerer Verbrauch ergibt.

Für die Wirkstoffe Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab und Ustekinumab fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Für Infliximab können die veranschlagten Kosten gemäß Hilfstaxe je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [25,26].

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Bimekizumab ^b	Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf 1 oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1 ^c und 2)	18 751,65	0 ^e	0	18 751,65	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Der Fachinformation von Bimekizumab [1] lassen sich zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entnehmen, für die der pU keine Kosten veranschlagt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Adalimumab ^b	Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf 1 oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1 ^c und 2)	12 415,08	0 ^e	0	12 415,08	Die Arzneimittelkosten liegen bei Veranschlagung eines Rabatts auf Grundlage des Festbetrags niedriger als vom pU angegeben. Der Fachinformation von Adalimumab [14] lassen sich zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entnehmen, für die der pU keine Kosten veranschlagt.
Certolizumab Pegol ^b		12 415,08	0 ^e	0	12 415,08	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Der Fachinformation von Certolizumab Pegol [21] lassen sich zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entnehmen, für die der pU keine Kosten veranschlagt.
Etanercept ^b		12 415,08	0 ^e	0	12 415,08	Die Arzneimittelkosten liegen bei Veranschlagung eines Rabatts auf Grundlage des Festbetrags niedriger als vom pU angegeben. Der Fachinformation von Etanercept [20] lassen sich zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entnehmen, für die der pU keine Kosten veranschlagt.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Golimumab ^b	Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf 1 oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1 ^c und 2) (Fortsetzung)	10 415,68– 19 233,64	0 ^e	0	10 415,68– 19 233,64	Die Untergrenze der angegebenen Arzneimittelkosten ist plausibel. Die Obergrenze entfällt, wenn ein Körpergewicht von 77,7 kg veranschlagt wird. Den Fachinformationen von Golimumab [16,17] lassen sich zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entnehmen, für die der pU keine Kosten veranschlagt.
Infliximab ^b		22 737,74	331,82 ^e	462,77	23 532,33	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten stellen aufgrund des zu hoch angesetzten Verbrauchs eine Überschätzung dar. Zudem liegen die Arzneimittelkosten bei Veranschlagung eines Rabatts auf Grundlage des Festbetrags niedriger als vom pU angegeben. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können höher liegen als vom pU angegeben. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [25,26].
Ixekizumab ^b		16 628,79	0	0	16 628,79	Die Angaben sind plausibel.
Secukinumab ^b		8928,98– 17 857,96 ^d	0	0	8928,98– 17857,96 ^d	
Ustekinumab ^b		21 365,97	0 ^e	0	21 365,97	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Der Fachinformationen von Ustekinumab [18] lassen sich zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entnehmen, für die der pU keine Kosten veranschlagt.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Gemäß den Fachinformationen können alle Wirkstoffe [1,12,14-21] sowohl im Rahmen einer Monotherapie als auch in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden. Eine Kostendarstellung für die Kombinationstherapie mit Methotrexat entfällt (siehe Kapitel II 2).</p> <p>c. Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naive Patientinnen und Patienten. Mit DMARDs sind für diese Fragestellung csDMARDs gemeint.</p> <p>d. Die Untergrenze bezieht sich ausschließlich auf die in Fragestellung 1 betrachtete Patientenpopulation. Die Obergrenze umfasst beide Fragestellungen.</p> <p>e. Laut pU können während der Erhaltungstherapie (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die sich jedoch anhand der Angaben in den Fachinformationen [1,12,14,16-18,20,21] nicht quantifizieren lassen.</p> <p>bDMARD: biologisches DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU diskutiert Aspekte der Kontraindikationen, Therapieabbrüche und Patientenpräferenzen und den ambulanten sowie stationären Versorgungsbereich. Der pU geht dabei von einer überwiegend ambulanten Versorgung aus. Eine Schätzung des Versorgungsanteils von Bimekizumab kann laut pU u. a. aufgrund des dynamischen Marktumfelds nicht vorgenommen werden. Insgesamt geht er jedoch davon aus, dass die Anzahl der mit Bimekizumab behandelten Patientinnen und Patienten geringer ist, als die Anzahl der GKV-Zielpopulation und verweist dazu unter anderem auf bereits verfügbare und erwartete neue Therapieoptionen der Psoriasis-Arthritis.

II 3 Literatur

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

1. UCB Pharma. Fachinformation Bimzelx 160 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen. 2023.
2. Lilly Deutschland. Modul 3A. Ixekizumab (Taltz). 2018.
3. Statistisches Bundesamt. 12421-0002: Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre (Stichtag: 31.12.2021) [online]. 2023 [Zugriff: 04.04.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=1&levelid=1681378313550#abreadcrumb>.
4. Elsevier Health Analytics. Übersichtsbericht der Ergebnisse: Versorgungsforschung Psoriasis (Pso), Psoriasisarthritis (PsA) und axiale Spondyloarthritis (AxSpA) in Deutschland; eine retrospektive Analyse auf Routinedaten. 2017.
5. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Monatswerte Januar-März 2023 (Stand: 3. April 2023) [online]. 2023 [Zugriff: 03.04.2023]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Maerz_2023.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ixekizumab (Psoriasis Arthritis): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 09.09.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/A18-14_Ixekizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
7. AbbVie. Upadacitinib (RINVOQ); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 05.05.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/651/#dossier>.
8. AbbVie Deutschland. Risankizumab (Skyrizi); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 04.03.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/761/#dossier>.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Upadacitinib (Psoriasis-Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 03.05.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-15_upadacitinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Risankizumab (Psoriasis-Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 01.03.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-156_risankizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Risankizumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis, Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat). 2022.
12. Janssen Biologics. Fachinformation REMICADE 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2022.
13. Celltrion Healthcare. Remsima 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Remsima 120 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 2023 [Zugriff: 11.09.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
14. AbbVie Deutschland. Fachinformation Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen. 2021.
15. Eli Lilly. Fachinformation Taltz. 2023.
16. Janssen Biologics. Fachinformation Simponi 50 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze. 2023.
17. Janssen Biologics. Fachinformation Simponi 100 mg Injektionslösung Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze. 2023.
18. Janssen-Cilag International. Fachinformation STELARA 45 mg Injektionslösung, STELARA 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. 2022.
19. Novartis Europharm. Fachinformation Cosentyx 150 mg/-300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Cosentyx 150 mg/-300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. 2023.
20. Pfizer Europe. Fachinformation Enbrel 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen. 2022.
21. UCB Pharma. Fachinformation Cimzia 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen. 2022.
22. Coates LC, McInnes IB, Merola JF et al. Safety and Efficacy of Bimekizumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis: 3-Year Results from a Phase 2b Randomized Controlled Trial and its Open-Label Extension Study. *Arthritis & rheumatology* 2022. <https://dx.doi.org/10.1002/art.42280>.
23. Mease PJ, Asahina A, Gladman DD et al. Effect of bimekizumab on symptoms and impact of disease in patients with psoriatic arthritis over 3 years: results from BE ACTIVE. *Rheumatology* 2022. <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keac353>.

24. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 08.05.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 22.06.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.
26. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 22.06.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.