

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bimekizumab (Bimzelx[®])

UCB Pharma GmbH

Modul 4 D

Erwachsene Patienten mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, nachgewiesen durch erhöhtes CRP und/oder MRT, die auf NSAR unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Erwachsene Patienten mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis.....	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	17
4.1.1 Fragestellung	17
4.1.2 Datenquellen.....	18
4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien.....	18
4.1.4 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen	19
4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen	19
4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.....	23
4.2 Methodik	24
4.2.1 Fragestellung	24
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	26
4.2.3 Informationsbeschaffung	29
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	29
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	31
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	33
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	34
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	35
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	37
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	37
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	38
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	38
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte.....	44
4.2.5.2.2.1 Mortalität	47
4.2.5.2.2.2 Morbidität	47
4.2.5.2.2.3 Lebensqualität.....	59
4.2.5.2.2.4 Verträglichkeit	62
4.2.5.2.3 Statistische Methoden	69
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	71
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	72
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	73
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	74
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	76
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76

4.3.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
4.3.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	76
4.3.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	80
4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	83
4.3.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	84
4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	87
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	110
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	111
4.3.1.3.1	Endpunkt – RCT	112
4.3.1.3.1.1	Mortalität	115
4.3.1.3.1.2	Morbidität	116
4.3.1.3.1.2.1	Morbidität - Krankheitsaktivität/Remission	116
4.3.1.3.1.2.2	Morbidität - Axiale Arthritis/Spondylitis.....	130
4.3.1.3.1.2.3	Morbidität - Bildgebende Verfahren.....	134
4.3.1.3.1.2.4	Morbidität - Enthesitis	142
4.3.1.3.1.2.5	Morbidität - Nächtlicher Wirbelsäulenschmerz.....	149
4.3.1.3.1.2.6	Morbidität - Zusammenfassung der Ergebnisse	152
4.3.1.3.1.3	Lebensqualität.....	154
4.3.1.3.1.3.1	SF-36 (Fragebogen zum Gesundheitszustand, Short Form 36- Item Health Survey)	154
4.3.1.3.1.3.2	ASQoL (Fragebogen zur erkrankungsbezogenen Lebens- qualität, Ankylosing Spondylitis Quality of Life)	159
4.3.1.3.1.3.3	Lebensqualität - Zusammenfassung der Ergebnisse	163
4.3.1.3.1.4	Verträglichkeit	164
4.3.1.3.1.4.1	UE (Unerwünschte Ereignisse).....	164
4.3.1.3.1.4.2	UE (Unerwünschte Ereignisse) - Zusammenfassung der Ergebnisse	183
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	184
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	186
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	187
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	187
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	187
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	187
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	188
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	188
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	190
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT..	190
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	191
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	191
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	191

4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	192
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	192
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	193
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	193
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	194
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	194
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	194
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	195
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	195
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	195
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	196
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	197
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	197
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	197
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	204
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	205
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	205
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	205
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	205
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	205
4.6	Referenzliste.....	207
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		216
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken		222
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)		224
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		225
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		252
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		255
Anhang 4-G : Ergänzende Informationen		266

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien.....	27
Tabelle 4-2: Patientencharakteristika – Demographie	39
Tabelle 4-3: Patientencharakteristika – Erkrankungsbezogene Charakteristika – Studie BE MOBILE 1	40
Tabelle 4-4: Patientencharakteristika – Erkrankungsbezogene Charakteristika – Studie BE MOBILE 2	42
Tabelle 4-5: Erhebungszeitpunkte BE MOBILE 1	45
Tabelle 4-6: Erhebungszeitpunkte BE MOBILE 2	46
Tabelle 4-7: Auswertungen zum Therapieansprechen nach ASAS	48
Tabelle 4-8: Auswertungen zum ASDAS	49
Tabelle 4-9: Auswertungen zum BASDAI	51
Tabelle 4-10: Auswertungen zum ASspiMRI-a (Berlin modification) Score.....	54
Tabelle 4-11: Auswertungen zum SPARCC SIJ MRI Score	55
Tabelle 4-12: Auswertungen zum MASES Index.....	57
Tabelle 4-13: Auswertungen zum nächtlichen Wirbelsäulenschmerz	58
Tabelle 4-14: Auswertungen zum SF-36	60
Tabelle 4-15: Auswertungen zum ASQoL.....	61
Tabelle 4-16: Auswertungen zu UE	68
Tabelle 4-17: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-18: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-19: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-20: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-21: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-22: Ergänzend dargestellter Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-23: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-24: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-25 Charakterisierung der Analysesets – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BE MOBILE 1)	94

Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulation (Demographie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BE MOBILE 1 – SS)	95
Tabelle 4-27: Charakterisierung der Studienpopulation (Erkrankungsbezogene Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BE MOBILE 1 – SS)	96
Tabelle 4-28: Studienabbrüche bis einschließlich Woche 16 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BE MOBILE 1 – RS)	101
Tabelle 4-29 Charakterisierung der Analysesets – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BE MOBILE 2)	103
Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulation (Demographie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BE MOBILE 2 – SS)	104
Tabelle 4-31: Charakterisierung der Studienpopulation (Erkrankungsbezogene Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BE MOBILE 2 – SS)	105
Tabelle 4-32: Studienabbrüche bis einschließlich Woche 16 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BE MOBILE 2 – RS)	110
Tabelle 4-33: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-35: Operationalisierung der Endpunkte zum Therapieansprechen nach ASAS	116
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum Therapieansprechen nach ASAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-37: Ergebnisse für die binären Analysen zum Therapieansprechen nach ASAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 1 (nr-axSpA) (RS).	118
Tabelle 4-38: Ergebnisse für die TTE-Analyse zum ASAS 40 Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 1 (nr-axSpA) (RS)	119
Tabelle 4-39: Ergebnisse für die binären Analysen zum Therapieansprechen nach ASAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 2 (AS) (RS)	121
Tabelle 4-40: Ergebnisse für die TTE-Analyse zum Therapieansprechen nach ASAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 2 (AS) (RS)	122
Tabelle 4-41: Operationalisierung der Endpunkte zum ASDAS	124
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum ASDAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-43: Ergebnisse für die binären Analysen zur Verbesserung des ASDAS um ≥ 2 Punkte (Major Improvement, MI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 1 (nr-axSpA) (RS)	126
Tabelle 4-44: Ergebnisse für ASDAS $< 2,1$ (niedrige Krankheitsaktivität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 1 (nr-axSpA) (RS)	127

Tabelle 4-45: Ergebnisse für die binären Analysen zur Verbesserung des ASDAS um ≥ 2 Punkte (Major Improvement, MI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 2 (AS) (RS).....	128
Tabelle 4-46: Ergebnisse für ASDAS < 2,1 (niedrige Krankheitsaktivität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 2 (AS) (RS).....	129
Tabelle 4-47: Operationalisierung der Endpunkte zum BASDAI	130
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum BASDAI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Änderung des BASDAI zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 1 (nr-axSpA) (RS).....	132
Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Änderung des BASDAI zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 2 (AS) (RS)	133
Tabelle 4-51: Operationalisierung der Endpunkte zum ASspiMRI-a (Berlin modification) Score.....	134
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum ASspiMRI-a (Berlin modification) Score in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-53: Ergebnisse für die Änderung des ASspiMRI-a (Berlin Modification) Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 1 (nr-axSpA) (RS). 136	
Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Änderung des ASspiMRI-a (Berlin Modification) Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 2 (AS) (RS).....	137
Tabelle 4-55: Operationalisierung der Endpunkte zum SPARCC SIJ MRI Score	138
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum SPARCC SIJ MRI Score in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	139
Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Änderung des SPARCC SIJ MRI Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 1 (nr-axSpA) (RS)	140
Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Änderung des SPARCC SIJ MRI Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 2 (AS) (RS).....	141
Tabelle 4-59: Operationalisierung der Endpunkte zum MASES Index	142
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum MASES Index in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	143
Tabelle 4-61: Ergebnisse für die binären Analysen zum MASES Index aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 1 (nr-axSpA) (RS)	144
Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Änderung des MASES Index zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 1 (nr-axSpA) (RS)	145
Tabelle 4-63: Ergebnisse für die binären Analysen zum MASES Index aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 2 (AS) (RS)	146
Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Änderung des MASES Index zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 2 (AS) (RS).....	147
Tabelle 4-65: Operationalisierung der Endpunkte zum nächtlichen Wirbelsäulenschmerz (NRS)	149

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum nächtlichen Wirbelsäulenschmerz (NRS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	150
Tabelle 4-67: Ergebnisse für die Änderung des nächtlichen Wirbelsäulenschmerzes (NRS) zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 1 (nr-axSpA) (RS).....	150
Tabelle 4-68: Ergebnisse für die Änderung des nächtlichen Wirbelsäulenschmerzes (NRS) zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 2 (AS) (RS)	151
Tabelle 4-69: Operationalisierung der Endpunkte zum SF-36.....	154
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-71: Ergebnisse für die Änderung der SF-36 PCS zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 1 (nr-axSpA) (RS)	156
Tabelle 4-72: Ergebnisse für die Änderung der SF-36 MCS zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 1 (nr-axSpA) (RS)	157
Tabelle 4-73: Ergebnisse für die Änderung der SF-36 PCS zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 2 (AS) (RS)	157
Tabelle 4-74: Ergebnisse für die Änderung der SF-36 MCS zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 2 (AS) (RS)	158
Tabelle 4-75: Operationalisierung der Endpunkte zum ASQoL.....	159
Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum ASQoL in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-77: Ergebnisse für die Änderung des ASQoL zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 1 (nr-axSpA) (RS).....	161
Tabelle 4-78: Ergebnisse für die Änderung des ASQoL zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 2 (AS) (RS)	162
Tabelle 4-79: Operationalisierung der Endpunkte zur Übersicht der UE	166
Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Übersicht der UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	168
Tabelle 4-81: Ergebnisse zur Übersicht der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 1 (nr-axSpA) (SS).....	169
Tabelle 4-82: Ergebnisse zur Übersicht der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 2 (AS) (SS)	170
Tabelle 4-83: Operationalisierung der Endpunkte zur Detaildarstellung der UE	172
Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Detaildarstellung der UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	173
Tabelle 4-85: Ergebnisse zu UE mit ≥ 10 % Inzidenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 1 (nr-axSpA) (SS).....	174
Tabelle 4-86: Ergebnisse zu SUE mit ≥ 5 % Inzidenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 1 (nr-axSpA) (SS).....	174

Tabelle 4-87: Ergebnisse zu schweren UE mit ≥ 5 % Inzidenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 1 (nr-axSpA) (SS)	175
Tabelle 4-88: Ergebnisse zu UE, die zum Studienabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 1 (nr-axSpA) (SS)	175
Tabelle 4-89: Ergebnisse zu UE mit ≥ 10 % Inzidenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 2 (AS) (SS)	176
Tabelle 4-90: Ergebnisse zu SUE mit ≥ 5 % Inzidenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 2 (AS) (SS)	176
Tabelle 4-91: Ergebnisse zu schweren UE mit ≥ 5 % Inzidenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 2 (AS) (SS).....	177
Tabelle 4-92: Ergebnisse zu UE, die zum Studienabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 2 (AS) (SS).....	177
Tabelle 4-93: Operationalisierung der Endpunkte zu UE von besonderem Interesse.....	179
Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zu UE von besonderem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	180
Tabelle 4-95: Ergebnisse zu UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 1 (nr-axSpA) (SS)	181
Tabelle 4-96: Ergebnisse zu UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 2 (AS) (RS)	182
Tabelle 4-97: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	185
Tabelle 4-98: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	185
Tabelle 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	188
Tabelle 4-100: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	188
Tabelle 4-101: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	189
Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	189
Tabelle 4-103: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	189
Tabelle 4-104: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	192
Tabelle 4-105: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	192
Tabelle 4-106: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	192
Tabelle 4-107: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	193
Tabelle 4-108: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	195
Tabelle 4-109: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	195

Tabelle 4-110: Langzeitwirksamkeit von Bimekizumab – Studie BE AGILE und OL- Extensionsstudie der BE AGILE.....	201
Tabelle 4-111: Langzeitverträglichkeit von Bimekizumab – Studie BE AGILE und OL- Extensionsstudie der BE AGILE.....	202
Tabelle 4-112: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	204
Tabelle 4-113 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> .	252
Tabelle 4-114 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	256
Tabelle 4-115 (Anhang): präspezifizierte Suchkriterien zur Operationalisierung der opportunistischen Infektionen einschließlich Tuberkulose.....	267
Tabelle 4-116 (Anhang): Kategorien der Ereignisse, die durch ein externes unabhängiges Komitee als MACE klassifiziert werden konnten.....	286
Tabelle 4-117 (Anhang): PT für die Dokumentation anaphylaktischer Reaktionen mithilfe des MedDRA Anaphylaxie Algorithmus	287

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Definition einer vertebraalen Einheit für die Begutachtung der Wirbelsäule im MRT mittels ASspiMRI-a (Berlin modification) Score	53
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Abbildung 4-4: Studiendesign der Studie BE MOBILE 1	93
Abbildung 4-5: Studiendesign der Studie BE MOBILE 2	102
Abbildung 4-6: Zeit bis zum ersten ASAS 40 Ansprechen (Kaplan-Meier-Kurve) – BE MOBILE 1 (nr-axSpA)	120
Abbildung 4-7: Zeit bis zum ersten ASAS 40 Ansprechen (Kaplan-Meier-Kurve) – BE MOBILE 2 (AS).....	123
Abbildung 4-8: Definition einer vertebraalen Einheit für die Begutachtung der Wirbelsäule im MRT mittels ASspiMRI-a (Berlin modification) Score.	134

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest)
ALP	alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS/AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
ANE	anderweitig nicht erwähnt
AS	ankylosierende Spondylitis
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
ASQoL	Fragebogen zur erkrankungsbezogenen Lebensqualität (Ankylosing Spondylitis Quality of Life)
ASspiMRI-a	Ankylosing Spondylitis spine MRI-activity
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWG	Anwendungsgebiet
axSpA	axiale Spondyloarthritis
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functioning Index
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
bDMARD	biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (biological Disease-Modifying Antirheumatic Drug)
BKZ	Bimekizumab
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COX-2	Cyclooxygenase-2

Abkürzung	Bedeutung
CRP	C-reaktives Protein
csDMARD	konventionelles synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (conventional synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drug)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMC	Datenüberwachungskomitee (Data Monitoring Committee)
eCRF	elektronischer Prüfbogen (electronic Case Report Form)
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
ET	Early Termination
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EULAR	European Alliance of Associations for Rheumatology
FDA	U. S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GeoCV	Geometrisches Mittel (Geometric Coefficient of Variation)
ggf.	gegebenenfalls
HLA	Humanes Leukozytenantigen (Human Leukocyte Antigen)
HLGT	High Level Group Term
HLT	High Level Term
HR	Hazard Ratio
hs-CRP	hoch-sensitives C-reaktives Protein
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IgG	Immunglobulin G
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention To Treat
kg	Kilogramm

Abkürzung	Bedeutung
KI	Konfidenzintervall
l	Liter
ln	natürlicher Logarithmus
LS-MW	Least Square-Mittelwert
LS-MW-Differenz	Least Square-Mittelwertdifferenz
m ²	Quadratmeter
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event
MASES	Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis
Max	Maximum
MCMC	Markow-Chain-Monte-Carlo-Verfahren
MCS	Komponente der psychischen Gesundheit (Mental Component Summary)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MI	Multiple Imputation
MID	Minimal Important Difference
Min	Minimum
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Model with Repeated Measures)
MRT/MRI	Magnetresonanztomographie (Magnetic Resonance Imaging)
MSE	Missing Score Estimation
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
NA	nicht anwendbar
NB	nicht berechenbar
nr-axSpA	nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis
NRI	Non-Responder Imputation
NRS	Numerische Ratingskala
NSAR/NSAID	nicht-steroidale Antirheumatika (Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs)
NYHA	New York Heart Association
OL	Open-Label

Abkürzung	Bedeutung
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology
OR	Odds Ratio
PCS	Komponente der körperlichen Gesundheit (Physical Component Summary)
PGADA	Patient's Global Assessment of Disease Activity
PsA	Psoriasis-Arthritis
PT	Preferred Term
Q2W	alle zwei Wochen
Q4W	alle vier Wochen
RA	rheumatoide Arthritis
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RS	Randomized Set
s. c.	subkutan
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SF-36	Fragebogen zum Gesundheitszustand (Short Form 36-Item Health Survey)
SFU	Safety Follow-Up
SGB	Sozialgesetzbuch
SIJ	Sacroiliac Joint
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	System Organ Class
SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
SS	Safety Set
STE	Surrogate Threshold Effects
STIR	Short-Tau-Inversion-Recovery
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha

Abkürzung	Bedeutung
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TrG	Tragende Gründe
TTE	Time-To-Event
U.S.	United States
UE	unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
v2	Version 2
VerfO	Verfahrensordnung
VU	vertebrale Einheit (Vertebral Unit)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
Wo.	Woche bzw. Wochen
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

4.1.1 Fragestellung

Zielsetzung des vorliegenden Dossiers ist die Darstellung des **medizinischen Zusatznutzens** des monoklonalen Antikörpers Bimekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver axialer Spondyloarthritis (axSpA) (1). Das Anwendungsgebiet unterteilt sich in:

- Behandlung Erwachsener mit aktiver nicht-röntgenologischer axSpA (nr-axSpA) mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, nachgewiesen durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT), die auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR oder Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAID) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen (Teilanwendungsgebiet A).
- Behandlung Erwachsener mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS, röntgenologische axiale Spondyloarthritis), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen (Teilanwendungsgebiet B).

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die folgenden, vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definierten Teilanwendungsgebiete:

- Erwachsene mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben (Teilanwendungsgebiet A1) (2).
- Erwachsene mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die auf eine vorhergehende Therapie mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (biological Disease-Modifying Antirheumatic Drug, bDMARD) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Teilanwendungsgebiet A2) (2).
- Erwachsene mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (Teilanwendungsgebiet B1) (3).
- Erwachsene mit aktiver AS, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Teilanwendungsgebiet B2) (3).

Für die Teilanwendungsgebiete A1, A2, B1 und B2 konnte keine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT durchgeführt werden, da keine geeigneten Studien vorlagen.

Daher werden im vorliegenden Dossier aus Gründen der Transparenz und zur Darstellung des medizinischen Nutzens von Bimekizumab die doppelblinde, placebokontrollierte Periode der Studie BE MOBILE 1 für das Teilanwendungsgebiet A und der BE MOBILE 2 für das Teilanwendungsgebiet B als beste verfügbare Evidenz ergänzend dargestellt.

4.1.2 Datenquellen

Zur Informationsbeschaffung wurden verschiedene Datenquellen herangezogen, die insbesondere interne Informationssysteme und Datenbanken der UCB Pharma GmbH umfassten. Zusätzlich wurde eine systemische Literaturrecherche auf der Suchoberfläche Ovid® in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und den Cochrane-Datenbanken durchgeführt, die durch eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, der International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal (Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR) sowie durch eine Suche in der Studienergebnisdatenbank des Arzneimittelinformationssystems (AMIce) und im Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) ergänzt wurde. Darüber hinaus wurde eine Suche auf der Website des G-BA durchgeführt. Das Vorgehen, die Suchstrategie und die Suchergebnisse sind in den entsprechenden Dossierabschnitten dargestellt (Abschnitte 4.2.3 und 4.3.1.1, Anhang 4-A bis Anhang 4-D).

4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien, anhand derer die für dieses Modul 4D zu berücksichtigenden klinischen Studien identifiziert wurden, sind in Tabelle 4-1 detailliert aufgeführt und begründet. Zusammenfassend waren folgende Einschlusskriterien relevant:

- Die Studie muss die im Teilanwendungsgebiet A1, A2, B1 oder B2 definierte Patientengruppe teilweise oder ganz einschließen. Für das Teilanwendungsgebiet A1 umfasste die Population Erwachsene mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben und für das Teilanwendungsgebiet A2 Erwachsene mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt. Für das Teilanwendungsgebiet B1 umfasste die Population Erwachsene mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben und für das Teilanwendungsgebiet B2 Erwachsene mit aktiver AS, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt.
- Die in der Studie verwendete Intervention muss der zugelassenen Applikationsart und Dosierung gemäß Fachinformation entsprechen (160 mg Bimekizumab, verabreicht als eine subkutane Injektion alle vier Wochen).

- Für das Teilanwendungsgebiet A1 ist die Vergleichstherapie der Studie ein Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α)-Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab) oder ein Interleukin (IL)-17-Inhibitor (Ixekizumab oder Secukinumab). Für das Teilanwendungsgebiet A2 ist die Vergleichstherapie der Studie der Wechsel auf ein anderes bDMARD: TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab) oder IL-17-Inhibitor (Ixekizumab oder Secukinumab). Für das Teilanwendungsgebiet B1 ist die Vergleichstherapie der Studie ein TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL-17-Inhibitor (Secukinumab). Für das Teilanwendungsgebiet B2 ist die Vergleichstherapie der Studie der Wechsel auf ein anderes bDMARD: TNF- α -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL-17-Inhibitor (Secukinumab).
- Es muss sich um eine randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) handeln.
- Die Studiendauer muss mindestens 24 Wochen betragen.
- Die Studie muss Aussagen zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und/oder Verträglichkeit beinhalten. Die Daten müssen wissenschaftlich sinnvolle Schlussfolgerungen zulassen.

4.1.4 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Design und Methodik der dargestellten Studien sind in Abschnitt 4.3.1 beschrieben. Eine Beschreibung der Studien anhand der Items 2b bis 14 des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements 2010 in Anhang 4-E und eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene in Anhang 4-F erfolgten nicht, da keine Studie die Einschlusskriterien für eines der Teilanwendungsgebiete erfüllt hat, sodass keine Ableitung eines Zusatznutzens möglich ist.

4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im Rahmen der systematischen Recherche in bibliografischen Datenbanken und in den Studienregistern konnte keine relevante Studie identifiziert werden, die die Ableitung eines Zusatznutzens basierend auf der vom G-BA festgelegten zVT erlaubt. Daher wird für Bimekizumab in der Indikation axSpA kein Zusatznutzen beansprucht.

Der medizinische Nutzen von Bimekizumab hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens für die Behandlung Erwachsener mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, nachgewiesen durch erhöhtes CRP und/oder MRT, die auf NSAR unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben und für die Behandlung Erwachsener mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, von der EMA festgestellt und bestätigt.

Im vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen der Therapie mit Bimekizumab im Vergleich zu Placebo in der Indikation axSpA auf Grundlage der beiden Zulassungsstudien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 dargestellt.

Bei axSpA handelt es sich um eine chronische und progrediente Erkrankung mit sehr heterogenem Krankheitsbild. Patientinnen und Patienten leiden unter Schmerzen und der Beeinträchtigung der körperlichen Funktionsfähigkeit, einhergehend mit einer stark verminderten Lebensqualität. Patientinnen und Patienten entwickeln im Therapieverlauf häufig eine Unverträglichkeit oder einen Wirkverlust. Daher besteht durch die Notwendigkeit einer langfristigen Behandlung und die vielfältigen Symptome der axSpA ein hoher Bedarf an verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten. Zudem wurde in klinischen Studien gezeigt, dass die Wirksamkeit von bDMARD in aufeinanderfolgenden Therapielinien nachweislich abnimmt (4-6). Dies führt nach dem Versagen einer ersten Behandlung mit bDMARD zu einer starken Einschränkung der Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit axSpA. Im Vergleich zu anderen rheumatischen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis (RA) oder Psoriasis-Arthritis (PsA) steht eine deutlich geringere Anzahl an Therapieoptionen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Behandlung zur Verfügung. Dies gilt insbesondere für nr-axSpA, da nicht alle Therapieoptionen zur Behandlung der AS auch eine Zulassung für das Teilanwendungsgebiet der nr-axSpA haben.

Breites Wirksamkeitsspektrum von Bimekizumab bei axSpA

Bimekizumab zeigt bei einem breiten Spektrum klinischer Manifestationen sowohl bei Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA als auch bei Patientinnen und Patienten mit AS eine gute Wirksamkeit. In der placebokontrollierten Periode (bis Woche 16) der Studien BE MOBILE 1 (nr-axSpA) und BE MOBILE 2 (AS) erreichten unter Bimekizumab statistisch signifikant mehr Patientinnen und Patienten das ASAS 40 Ansprechen als unter Placebo, was gleichbedeutend mit einer klinisch relevanten Reduktion der Krankheitsaktivität ist (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1.1). Darüber hinaus zeigen die Daten des klinischen axSpA-Studienprogramms, dass Bimekizumab die Krankheitsaktivität bereits eine Woche nach Behandlungsbeginn reduzierte und die Reduktion bis Woche 52 kontinuierlich anhielt (7-9).

Gemessen anhand des ASDAS erreichten 46,1 % der Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA und 44,8 % der Patientinnen und Patienten mit AS unter Bimekizumab zu Woche 16 eine niedrige Krankheitsaktivität ($ASDAS < 2,1$), während dies unter Placebo nur von 21,1 % bzw. 17,4 % der Patientinnen und Patienten erreicht wurde (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1.2). Im gesamten Studienverlauf (bis Woche 52) ging mehr als die Hälfte der mit Bimekizumab behandelten Patientinnen und Patienten mit axSpA von einer sehr hohen/hohen Krankheitsaktivität ($ASDAS \geq 2,1$) zu einer niedrigen Krankheitsaktivität ($ASDAS < 2,1$) über (7-9). Bei der Behandlung der axSpA stellt eine niedrige Krankheitsaktivität/Remission ein wichtiges Therapieziel dar, welches unter Bimekizumab von der Mehrheit der Patientinnen und Patienten erreicht wurde.

Vergleichbar gute Wirksamkeit bei bDMARD-naiven und bDMARD-erfahrenen Patientinnen und Patienten

Die gute Wirksamkeit von Bimekizumab war unabhängig davon, ob Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA und Patientinnen und Patienten mit AS bereits mit einem bDMARD vorbehandelt worden waren: Die klinisch bedeutsame Verbesserung der Krankheitsaktivität (ASAS 40 Ansprechen) unter Bimekizumab konnte im Studienprogramm sowohl bei TNF- α -Inhibitor-naiven als auch TNF- α -Inhibitor-erfahrenen Patientinnen und Patienten gezeigt werden (7-9). Somit stellt Bimekizumab auch eine neue, wirksame Therapieoption für Patientinnen und Patienten dar, die auf eine erste bDMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben und weiterhin unter einer hohen Krankheitslast leiden.

Schnelle, effektive und langanhaltende Symptomkontrolle mit Bimekizumab bei axSpA

Schnelle Symptomkontrolle

Bimekizumab bewirkt eine schnelle und wirksame Symptomkontrolle bereits nach der ersten Dosis. Im Studienprogramm konnte bereits eine Woche nach der ersten Dosis für die patientenberichteten ASAS-Komponenten PGADA (Beurteilung der Krankheitsaktivität durch die Patientinnen und Patienten), den totalen Wirbelsäulenschmerz, die körperliche Funktionsfähigkeit (BASFI) sowie für die Intensität und Dauer der Morgensteifigkeit (Frage 5 und 6 des BASDAI) eine signifikante Verbesserung gezeigt werden (7-9).

Effektive Symptomkontrolle

Neben einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der Krankheitsaktivität konnte unter Bimekizumab auch eine effektive Linderung der Leitsymptome der axSpA gezeigt werden: In den Studien BE MOBILE 1 (nr-axSpA) und BE MOBILE 2 (AS) war die Reduktion des nächtlichen Wirbelsäulenschmerzes unter Bimekizumab signifikant größer als unter Placebo (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.5.1). Darüber hinaus zeigen die Daten des klinischen axSpA-Studienprogramms, dass sich die Dauer und Intensität der Morgensteifigkeit, der Fatigue sowie der Mobilität (BASMI) unter der Behandlung mit Bimekizumab verbesserten (7-9).

Zudem konnte unter Bimekizumab gegenüber Placebo ein Vorteil hinsichtlich der Reduktion der Entzündung von Iliosakralgelenken und Wirbelsäule mittels bildgebender Verfahren gezeigt werden (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3). Zusätzlich erreichten unter Bimekizumab gegenüber Placebo signifikant mehr Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA und Patientinnen und Patienten mit AS zu Woche 16 einen Enthesitis-freien Status (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.4.1), was mit einer vollständigen Symptombefreiheit hinsichtlich der Enthesitis einhergeht. Des Weiteren hatten im Vergleich zum Placebo-Arm weniger Patientinnen und Patienten unter Bimekizumab eine Uveitis (7-9).

Mit der effektiven Linderung der Leitsymptome der axSpA durch die Behandlung mit Bimekizumab geht auch eine deutlich gesteigerte Lebensqualität einher. Die Verbesserung der Komponente der körperlichen Gesundheit (Physical Component Summary, PCS) des SF-36 war unter Bimekizumab sowohl bei Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA als auch bei Patientinnen und Patienten mit AS signifikant größer im Vergleich zu Placebo (Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1). Darüber hinaus erreichten sowohl Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA als auch Patientinnen und Patienten mit AS unter Bimekizumab im Vergleich zu Placebo eine signifikant größere Verbesserung der erkrankungsbezogenen Lebensqualität (gemessen anhand des ASQoL, Abschnitt 4.3.1.3.1.3.2).

Zusammenfassend verbessert die Behandlung mit Bimekizumab die klinische Symptomatik und die Lebensqualität deutlich. Die geringere Beeinträchtigung des Alltags durch die Erkrankung reduziert die Krankheitslast und ermöglicht den Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA und den Patientinnen und Patienten mit AS wieder eine aktive Teilnahme am sozialen Leben.

Langanhaltende Symptomkontrolle

Das axSpA-Studienprogramm umfasst zusätzlich die Studien BE AGILE (Studiendauer 48 Wochen) und die anschließende Open-Label (OL)-Extensionsstudie der BE AGILE (Studiendauer 204 Wochen) für die AS. Drei Jahre nach Start der Studie BE AGILE (zu Woche 156) wurde eine Interimsanalyse zur Beurteilung der Langzeitwirksamkeit und -verträglichkeit von Bimekizumab durchgeführt. In beiden Studien wurde unter der Therapie mit Bimekizumab ein robuster und langanhaltender Behandlungseffekt von mindestens drei Jahren in der Indikation AS gezeigt (Tabelle 4-110). Patientinnen und Patienten, die mit Bimekizumab behandelt wurden, erreichten eine dauerhafte und umfassende Reduktion der Krankheitsaktivität sowie eine Verbesserung des totalen Wirbelsäulenschmerzes, der Fatigue, der körperlichen Funktionsfähigkeit (BASFI) und der erkrankungsbezogenen Lebensqualität (ASQoL) (10).

Gute Langzeitverträglichkeit von Bimekizumab bei axSpA

Die Daten der Studien BE MOBILE 1 (nr-axSpA) und BE MOBILE 2 (AS) bestätigen das gute Verträglichkeitsprofil von Bimekizumab (Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1), welches bereits für die Indikation Psoriasis gezeigt werden konnte und hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Ereignisse (UE) mit anderen Biologika vergleichbar ist (11-14). Wie bereits in Studien mit anderen IL-17-Inhibitoren gezeigt, zählen auch unter der Behandlung mit Bimekizumab nicht schwerwiegende Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege und orale Candida-Infektionen zu den am häufigsten beobachteten UE (7-9, 15, 16). Das gute Verträglichkeitsprofil von Bimekizumab wird auch durch die 48 Wochen Daten der Studie BE AGILE sowie der 3-Jahresdaten der OL-Extensionsstudie der Studie BE AGILE (Tabelle 4-111) bestätigt (10).

4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zur Behandlung der axSpA besteht aufgrund des heterogenen Krankheitsbildes mit vielfältigen Symptomen und der Notwendigkeit einer langfristigen Behandlung ein hoher Bedarf an verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten. Nicht alle Therapieoptionen, die zur Behandlung der AS zugelassen sind, haben ebenfalls eine Zulassung für die nr-axSpA. Daher stehen insgesamt weniger Optionen für die Behandlung der nr-axSpA zur Verfügung. Darüber hinaus weisen die aktuell verfügbaren Therapieoptionen verschiedene Limitationen auf, wie eine unzureichende Symptom- bzw. Krankheitskontrolle, einen Wirkverlust im Laufe der Zeit sowie eine unzureichende Wirksamkeit bei bDMARD-erfahrenen Patientinnen und Patienten. Damit einhergehend schreitet bei vielen Patientinnen und Patienten die irreversible progrediente strukturelle Schädigung der Gelenke und der Wirbelsäule voran, was zu einer erheblich verminderten Lebensqualität führt, sich in Unzufriedenheit bezüglich des Therapieerfolgs äußert und dementsprechend in häufigen Therapiewechseln resultiert.

Die beiden Zulassungsstudien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 weisen den medizinischen Nutzen von Bimekizumab im Vergleich zu Placebo in der Indikation axSpA nach. Darüber hinaus stehen mit der Studie BE AGILE und der OL-Extensionsstudie der BE AGILE 3-Jahresdaten zur Langzeitwirksamkeit und -verträglichkeit von Bimekizumab zur Verfügung. Insgesamt zeigt das axSpA-Studienprogramm, dass Bimekizumab den therapeutischen Bedarf durch folgende Charakteristika deckt:

- Breites Wirksamkeitsspektrum hinsichtlich einer Vielzahl klinisch relevanter Manifestationen (wie z. B. Uveitis, Enthesitis, periphere Arthritis) für die gesamte Bandbreite der axSpA (nr-axSpA und AS) über die axialen Manifestationen hinaus
- Vergleichbar gute Wirksamkeit bei bDMARD-naiven und bDMARD-erfahrenen Patientinnen und Patienten
- Schnelle Symptomkontrolle
- Effektive Symptomkontrolle (Reduktion der Krankheitsaktivität, wirksame Linderung der Leitsymptome der axSpA, Reduktion des Entzündungsgeschehens, Reduktion von progredienten Gelenkschädigungen)
- Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- Langanhaltende Symptomkontrolle und gute Langzeitverträglichkeit

Die Therapie mit Bimekizumab in der Indikation axSpA schließt folglich eine wichtige Behandlungslücke und ermöglicht Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA und Patientinnen und Patienten mit AS wieder eine aktive Teilnahme am sozialen Leben.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zielsetzung des vorliegenden Dossiers ist die Darstellung des **medizinischen Zusatznutzens** des monoklonalen Antikörpers Bimekizumab gegenüber der zVT bei der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver axSpA (1). Das Anwendungsgebiet unterteilt sich in:

- Behandlung Erwachsener mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, nachgewiesen durch erhöhtes CRP und/oder MRT, die auf NSAR unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.
- Behandlung Erwachsener mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Der medizinische Nutzen von Bimekizumab hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit axSpA von der EMA festgestellt und bestätigt.

Patientenpopulation

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die folgenden, vom G-BA definierten Teilanwendungsgebiete:

- Erwachsene mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben (Teilanwendungsgebiet A1) (2).
- Erwachsene mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Teilanwendungsgebiet A2) (2).
- Erwachsene mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (Teilanwendungsgebiet B1) (3).
- Erwachsene mit aktiver AS, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Teilanwendungsgebiet B2) (3).

Intervention

Bimekizumab ist ein humanisierter, monoklonaler Immunglobulin G1 (IgG1)-Antikörper, der selektiv die beiden IL-17 Isoformen IL-17A und IL-17F bindet und neutralisiert. Die empfohlene Dosis zur Behandlung der axSpA beträgt 160 mg alle vier Wochen (1).

Vergleichstherapie

Für die Teilanwendungsgebiete A1, A2, B1 und B2 konnte keine Bewertung des Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT durchgeführt werden, da keine geeigneten Studien vorlagen.

Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Bimekizumab erfolgt gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz (Abs.) 2 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA anhand der patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Eine Auflistung der entsprechenden patientenrelevanten Endpunkte zu den einzelnen Nutzendimensionen findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.2.

Studientypen

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte, aktiv-kontrollierte, doppelblinde klinische Studien herangezogen. Da es sich bei axSpA um eine chronische Erkrankung handelt, werden gemäß den Vorgaben des G-BA Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen berücksichtigt (17).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Patientenpopulation	<p><u>Teil-AWG A1:</u> Erwachsene mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben</p> <p><u>Teil-AWG A2:</u> Erwachsene mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt</p> <p><u>Teil-AWG B1:</u> Erwachsene mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben</p> <p><u>Teil-AWG B2:</u> Erwachsene mit aktiver AS, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt</p>	<p>Patientenpopulationen, die nicht der zugelassenen Indikation von Bimekizumab entsprechen</p> <p>Patientenpopulationen, die nicht den vom G-BA definierten Teil-AWG A1, A2, B1 und B2 entsprechen</p>	<p>Teil des AWG von Bimekizumab gemäß Fachinformation (1)</p> <p>Vom G-BA definierte Teil-AWG A1, A2, B1 und B2 gemäß TrG zum Beschluss des G-BA zum Wirkstoff Upadacitinib (nr-axSpA) (Vorgangsnummer 2022-09-01-D-860) bzw. Tofacitinib (AS) (Vorgangsnummer 2021-12-15-D-764) (2, 3)</p>
Intervention	Bimekizumab 160 mg alle vier Wochen, verabreicht als subkutane Injektion	Jegliche andere Darreichungsformen bzw. Dosierungen oder Therapieschemata, die nicht der Fachinformation entsprechen	Dosierung gemäß Fachinformation (1)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Vergleichs- therapie	<p><u>Teil-AWG A1:</u> Ein TNF-α-Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab) oder ein IL-17-Inhibitor (Ixekizumab oder Secukinumab)</p> <p><u>Teil-AWG A2:</u> Der Wechsel auf ein anderes bDMARD: TNF-α-Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab) oder IL-17-Inhibitor (Ixekizumab oder Secukinumab)</p> <p><u>Teil-AWG B1:</u> Ein TNF-α-Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL-17-Inhibitor (Secukinumab)</p> <p><u>Teil-AWG B2:</u> Der Wechsel auf ein anderes bDMARD: TNF-α-Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL-17-Inhibitor (Secukinumab)</p>	Abweichende Vergleichs-therapie bzw. jegliche andere Darreichungsformen bzw. Dosierungen oder Therapieschemata, die nicht der Fachinformation entsprechen	Vom G-BA definierte zVT nach 5. Kapitel § 6 Abs. der VerfO (2, 3, 18)
Endpunkte	Mindestens ein patienten-relevanter Endpunkt der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und/oder Verträglichkeit erhoben	Kein patientenrelevanter Endpunkt der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und/oder Verträglichkeit erhoben	Auswahl der Nutzen-dimensionen nach 5. Kapitel § 5 Abs. 2 der VerfO (18)
Studientyp	Randomisierte, kontrollierte, klinische Studien	Nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien, nicht klinische Studien, Fall-berichte, Fallserien	Gemäß 5. Kapitel §5 Abs. 3 der VerfO (18)
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen	Gemäß der Niederschrift zum Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2017-B-267) (17)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Publikationstyp^a	Berichterstattung liefert ausreichende primär publizierte Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden oder nicht primär publizierte Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Narrative Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Publikation, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	Ausreichende Datenverfügbarkeit; Methodik muss hinreichend detailliert beschrieben sein
Sprache	Englisch oder Deutsch	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch	Standardsprache der Publikationen und Sprache des vorliegenden Dossiers
a: Studienregistereinträge, die in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert werden, werden über den Ausschlussgrund Publikationstyp ausgeschlossen, da sie bereits im Rahmen der Studienregisterrecherche berücksichtigt werden.			

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt: 17.04.2023). Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Für die Recherche wurde auf der Suchoberfläche von Ovid® jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials nach relevanten Treffern gesucht.

Die Suchstrategie war jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut und dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Zeitliche Einschränkungen wurden nicht vorgenommen. Für die Einschränkung auf den Studientyp RCT wurde für EMBASE und MEDLINE der validierte und in der VerFO empfohlene Wong-Filter, sowie in MEDLINE zusätzlich der Cochrane-Filter verwendet (19, 20). Die Suchstrategie in der Cochrane-Datenbank wurde hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A, die Ergebnisse in Abbildung 4-3 dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Für die Identifikation von relevanten Studien wurden die Studienregister ClinicalTrials.gov, EU-CTR sowie das Suchportal der WHO (ICTRP Search Portal) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht. Ebenso wurden Suchen nach relevanten Treffern zum Arzneimittel mit dem Wirkstoff Bimekizumab in der Studienregisterdatenbank AMIS und im Clinical Data Suchportal der EMA durchgeführt. Die Suchen wurden in jedem Studienregister einzeln vollzogen und an das jeweilige Studienregister angepasst. Die Suchstrategien entsprechen den Vorgaben der Dossiervorlage und sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der Suche befinden sich in Tabelle 4-19.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Identifizierung relevanter RCT aus veröffentlichten Beschlüssen und Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V wurde die Internetseite des G-BA mittels der Suchbegriffe Bimekizumab oder Bimzelx oder UCB4940 oder UCB 4940 oder UCB-4940 oder cdp4940 oder cdp 4940 oder cdp-4940 oder BKZ durchsucht (Suchzeitpunkt: 17.04.2023). Die verwendeten Suchbegriffe wurden als Synonym für relevante Studien verwendet. Die Ergebnisse wurden hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung auf ihre Relevanz überprüft. Die Ergebnisse der Suche befinden sich in Tabelle 4-20.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die durch die bibliografische Literaturrecherche und durch die Suche in Studienregistern bzw. Studienergebnisdatenbanken identifizierten Treffer wurden von zwei Personen („Bewertenden“) unabhängig unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Tabelle 4-1 auf ihre Relevanz hin überprüft. In einem ersten Schritt wurden Treffer ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ. In nachfolgenden Schritten wurde zunächst der Abstract und bei Unklarheiten der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewertenden wurden diskutiert und ggf. unter Einbeziehung eines dritten Bewertenden behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der relevanten Studien (Abschnitt 4.3.1.1.5) eingeschlossen. Die Selektion wurde mithilfe der DistillerSR Systematic Review Software (Version 2.35.2) durchgeführt (<https://www.evidencepartners.com/products/distillersr-systematic-review-software/>).

Eine Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurden, befindet sich mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Eine Liste der ausgeschlossenen Studien, die im Rahmen der Studienregister- bzw. Studienergebnisdatenbankensuche identifiziert wurden, befindet sich mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Verzerrungsaspekte auf Studien- und Endpunktebene wurden nicht dokumentiert, da keine Studie die Einschlusskriterien für eines der Teilanwendungsgebiete erfüllt hat, sodass keine Ableitung eines Zusatznutzens möglich ist.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Design und Methodik der dargestellten Studien sind in Abschnitt 4.3.1 beschrieben. Eine Beschreibung der Studien anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 in Anhang 4-E erfolgte nicht, da keine Studie die Einschlusskriterien für eines der Teilanwendungsgebiete erfüllt hat, sodass keine Ableitung eines Zusatznutzens möglich ist.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 werden im vorliegenden Dossier aus Gründen der Transparenz als beste verfügbare Evidenz dargestellt. Folgende demographische Daten (Tabelle 4-2) bzw. erkrankungsbezogene Charakteristika (Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4) wurden in den beiden Studien erhoben. In die Studie BE MOBILE 1 wurden Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA eingeschlossen (Teilanwendungsgebiet A1 und A2), sodass eine zusammenfassende Darstellung für das gesamte Teilanwendungsgebiet A erfolgt). In die Studie BE MOBILE 2 wurden Patientinnen und Patienten mit AS eingeschlossen (Teilanwendungsgebiet B1 und B2), sodass eine zusammenfassende Darstellung für das gesamte Teilanwendungsgebiet B erfolgt).

Alle Informationen im Abschnitt 4.2.5.2 beruhen auf den Studienunterlagen der Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 (Statistischer Analyseplan (SAP), Studienprotokoll und Studienbericht) (7, 8, 21-24).

Tabelle 4-2: Patientencharakteristika – Demographie

Charakteristikum	Statistische Maße
Alter in Jahren	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Alter: < 45 Jahre ≥ 45 Jahre	n (%)
Geschlecht: Männlich Weiblich	n (%)
Gewicht in kg	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Gewicht: ≤ 100 kg > 100 kg	n (%)
Körpergröße in cm	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
BMI in kg/m ²	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
BMI: < 18,5 kg/m ² 18,5 - < 25 kg/m ² 25 - < 30 kg/m ² ≥ 30 kg/m ²	n (%)
Ethnische Herkunft: Indianer oder Ureinwohner Alaskas Asiatisch Schwarz Ureinwohner Hawaiis oder anderer Pazifikstaaten Weiß Andere/gemischt Fehlend	n (%)
Geografische Region: Nordamerika Westeuropa Osteuropa Asien	n (%)

Tabelle 4-3: Patientencharakteristika – Erkrankungsbezogene Charakteristika – Studie BE MOBILE 1

Charakteristikum/Ausprägung	Statistische Maße
Zeit seit dem ersten Auftritt der axSpA-Symptome in Jahren	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
modifizierte New-York Kriterien (klinisch und radiologisch) ^a : Klinisches Kriterium a Klinisches Kriterium b Klinisches Kriterium c Radiologisches Kriterium	n (%)
MRT ^b -/CRP-Status: MRT positiv, CRP positiv (≥ 6 mg/l) MRT positiv, CRP negativ (< 6 mg/l) MRT negativ, CRP positiv (≥ 6 mg/l)	n (%)
HLA-B27: Positiv Negativ	n (%)
Vorherige bDMARD-Therapie: Ja Nein	n (%)
Vorherige anti-TNF-Therapie: Ja Nein	n (%)
Vorherige bDMARD-Therapie außer TNF-Inhibitor: Ja Nein	n (%)
NSAR-Therapie zu Baseline: Ja Nein	n (%)
Anzahl NSAR-Therapien zu Baseline: 0 1 2 ≥ 3	n (%)
csDMARD-Therapie zu Baseline: Ja Nein	n (%)

Charakteristikum/Ausprägung	Statistische Maße
Art der csDMARD-Therapie: Methotrexat Sulfasalazin Hydrochloroquin Apremilast Leflunomid Andere	n (%)
Orale Kortikosteroidtherapie zu Baseline: Ja Nein	n (%)
Analgetika/-Opioid-Therapie zu Baseline: Ja Nein	n (%)
Baseline PGADA	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Baseline totaler Wirbelsäulenschmerz (NRS)	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Baseline BASFI	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Baseline BASDAI - Mittelwert der Fragen 5 und 6 (Morgensteifigkeit)	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Baseline BASDAI - Gesamtscore	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Baseline BASDAI - Frage 2 (Wirbelsäulenschmerz)	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Baseline hs-CRP in mg/l	n Geometrisches Mittel (GeoCV%) Median (Min; Max)
Baseline hs-CRP: ≤ ULN (5 mg/l) > ULN (5 mg/l)	n (%)
Baseline hs-CRP: Positiv (≥ 6 mg/l) Negativ (< 6 mg/l)	n (%)

Charakteristikum/Ausprägung	Statistische Maße
Baseline ASDAS-CRP	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Baseline ASDAS-CRP: < 1,3 (inaktive Erkrankung) ≥ 1,3 - < 2,1 (geringe Krankheitsaktivität) ≥ 2,1 - ≤ 3,5 (hohe Krankheitsaktivität) > 3,5 (sehr hohe Krankheitsaktivität)	n (%)
<p>a: Die klinischen Kriterien sind wie folgt definiert:</p> <p>a: Chronisch tiefsitzender Rückenschmerz mit Morgensteifigkeit für mehr als 3 Monate, der sich durch Bewegung bessert</p> <p>b: Bewegungseinschränkung der Lendenwirbelsäule in sagittaler und frontaler Ebene</p> <p>c: eingeschränkte Thoraxexkursion (in Relation alters- und geschlechtsabhängiger Normwerte)</p> <p>Das radiologische Kriterium ist definiert als Entzündung der Iliosakralgelenke, beidseitig mindestens Grad 2 oder einseitig Grad 3 - 4.</p> <p>b: Die Beurteilung der Entzündung der Iliosakralgelenke mittels MRT (positiv oder negativ) erfolgt gemäß der ASAS/OMERACT-Definition.</p>	

Tabelle 4-4: Patientencharakteristika – Erkrankungsbezogene Charakteristika – Studie BE MOBILE 2

Charakteristikum/Ausprägung	Statistische Maße
Zeit seit dem ersten Auftritt der axSpA-Symptome in Jahren	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
modifizierte New-York Kriterien (klinisch und radiologisch) ^a : Klinisches Kriterium a Klinisches Kriterium b Klinisches Kriterium c Radiologisches Kriterium	n (%)
HLA-B27: Positiv Negativ	n (%)
Vorherige bDMARD-Therapie: Ja Nein	n (%)
Vorherige anti-TNF-Therapie: Ja Nein	n (%)
Vorherige bDMARD-Therapie außer TNF-Inhibitor: Ja Nein	n (%)

Charakteristikum/Ausprägung	Statistische Maße
NSAR-Therapie zu Baseline: Ja Nein	n (%)
Anzahl NSAR-Therapien zu Baseline: 0 1 2 ≥ 3	n (%)
csDMARD-Therapie zu Baseline: Ja Nein	n (%)
Art der csDMARD-Therapie: Methotrexat Sulfasalazin Hydrochloroquin Apremilast Leflunomid Andere	n (%)
Orale Kortikosteroidtherapie zu Baseline: Ja Nein	n (%)
Analgetika-/Opioid-Therapie zu Baseline: Ja Nein	n (%)
Baseline PGADA	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Baseline totaler Wirbelsäulenschmerz (NRS)	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Baseline BASFI	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Baseline BASDAI - Mittelwert der Fragen 5 und 6 (Morgensteifigkeit)	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Baseline BASDAI - Gesamtscore	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Baseline BASDAI – Frage 2 (Wirbelsäulenschmerz)	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)

Charakteristikum/Ausprägung	Statistische Maße
Baseline hs-CRP in mg/l	n Geometrisches Mittel (GeoCV%) Median (Min; Max)
Baseline hs-CRP: ≤ ULN (5 mg/l) > ULN (5 mg/l)	n (%)
Baseline ASDAS-CRP	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Baseline ASDAS-CRP: < 1,3 (inaktive Erkrankung) ≥ 1,3 - < 2,1 (geringe Krankheitsaktivität) ≥ 2,1 - ≤ 3,5 (hohe Krankheitsaktivität) > 3,5 (sehr hohe Krankheitsaktivität) Fehlend	n (%)
<p>a: Die klinischen Kriterien sind wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> a: Chronisch tiefsitzender Rückenschmerz mit Morgensteifigkeit für mehr als 3 Monate, der sich durch Bewegung bessert b: Bewegungseinschränkung der Lendenwirbelsäule in sagittaler und frontaler Ebene c: eingeschränkte Thoraxexkursion (in Relation alters- und geschlechtsabhängiger Normwerte) <p>Das radiologische Kriterium ist definiert als Entzündung der Iliosakralgelenke, beidseitig mindestens Grad 2 oder einseitig Grad 3 - 4.</p>	

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Im vorliegenden Dossier werden aus Gründen der Transparenz die Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 als beste verfügbare Evidenz dargestellt. Aus diesen Studien werden Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit zur Bewertung der Wirksamkeit von Bimekizumab im Vergleich zu Placebo herangezogen. Nach § 35a SGB V wird der patientenrelevante Effekt gemäß 5. Kapitel §3 Abs.1 Verfo als Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität definiert (18).

Im Folgenden werden die patientenrelevanten Endpunkte der beiden ergänzend dargestellten Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 benannt und ihre Validität, Patientenrelevanz und Operationalisierung dargestellt. Die Operationalisierung der Endpunkte in den beiden Studien erfolgte analog, sofern dies nicht anders angegeben ist.

Die Erhebungszeitpunkte der jeweiligen Endpunkte, die im vorliegenden Dossier dargestellt werden, sind für die Studie BE MOBILE 1 in Tabelle 4-5 und für die Studie BE MOBILE 2 in Tabelle 4-6 dargestellt. Im vorliegenden Dossier wird die Auswertung der Endpunkte zu Woche 16 dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-5: Erhebungszeitpunkte BE MOBILE 1

Woche ^a \ Endpunkt	Screening	Baseline	1	2	4	8	12	16	ET	SFU ^b
ASAS ^c		X	X	X	X	X	X	X	X	
ASDAS ^c		X		X	X	X	X	X	X	
BASDAI	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
ASspiMRI-a ^d	X							X		
SPARCC SIJ MRI score ^d	X							X		
MASES		X			X	X		X	X	
Nächtlicher Wirbelsäulenschmerz		X	X	X	X	X	X	X	X	
ASQoL		X			X	X	X	X	X	
SF-36		X				X		X	X	
UE	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

a: Das Zeitfenster für die Visite lag bei ± 3 Tage bis einschließlich Woche 26 und für alle nachfolgenden Visiten bei ± 4 Tage.
 b: Die SFU-Visite erfolgte 20 Wochen nach der letzten Studienvsiste.
 c: Die Analysezeitpunkte der zusammengesetzten Endpunkte stammen aus dem SAP (21) und beziehen sich nicht auf die Erhebung zur Studienvsiste.
 d: Ein MRT der Iliosakralgelenke wurde während des Screenings bei allen Patientinnen und Patienten durchgeführt, die keine röntgenologisch nachweisbare Entzündung der Iliosakralgelenke gemäß der modifizierten New-York-Kriterien aufwiesen. Die Beurteilung erfolgte durch eine zentrale Person, die die MRT der Iliosakralgelenke basierend auf den ASAS-OMERACT Kriterien bewertet hat. Patientinnen und Patienten mit positivem MRT-Befund wurden unabhängig vom CRP-Screening-Ergebnis für die BE MOBILE 1 Studie zugelassen, wohingegen bei negativem MRT-Befund, die Ergebnisse des CRP-Screenings und HLA-B27-Screenings positiv sein mussten. Bei allen Patientinnen und Patienten mit positivem MRT im Screening wurden ein weiteres MRT in Woche 16 durchgeführt. Für Patientinnen und Patienten, die an der MRT-Teilstudie teilnahmen, wurden zudem zu Baseline und Woche 16 ein Wirbelsäulen-MRT durchgeführt.
 Im Dossier werden die Analysen zu dem grau hinterlegten Zeitpunkt dargestellt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-6: Erhebungszeitpunkte BE MOBILE 2

Woche ^a	Screening	Baseline	1	2	4	8	12	16	ET	SFU ^b
Endpunkt										
ASAS ^c		X	X	X	X	X	X	X	X	
ASDAS ^c		X		X	X	X	X	X	X	
BASDAI	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
ASspiMRI-a ^d	X							X		
SPARCC SIJ MRI score ^d	X							X		
MASES		X			X	X		X	X	
Nächtlicher Wirbelsäulenschmerz		X	X	X	X	X	X	X	X	
ASQoL		X			X	X	X	X	X	
SF-36		X				X		X	X	
UE	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

a: Das Zeitfenster für die Visite lag bei ± 3 Tage bis einschließlich Woche 26 und für alle nachfolgenden Visiten bei ± 4 Tage.
 b: Die SFU-Visite erfolgte 20 Wochen nach der letzten Studienvsiste.
 c: Die Analysezeitpunkte der zusammengesetzten Endpunkte stammen aus dem SAP (23) und beziehen sich nicht auf die Erhebung zur Studienvsiste.
 d: Bei Patientinnen und Patienten, die an der MRT-Teilstudie teilnahmen, wurden zu Baseline und in Woche 16 jeweils ein MRT der Iliosakralgelenke und der Wirbelsäule durchgeführt. Das erste MRT wurde nach Feststellung der Eignung für die Studie BE MOBILE 2 und vor der ersten Bimekizumab-Dosis durchgeführt. Im Dossier werden die Analysen zu dem grau hinterlegten Zeitpunkt dargestellt.

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der UE, die zum Tod führten, dokumentiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.4 zur Verträglichkeit).

4.2.5.2.2.2 Morbidität

Im Folgenden werden die klinischen Instrumente, welche die Morbidität operationalisieren und zur Bewertung der Wirksamkeit von Bimekizumab im Vergleich zu Placebo als ergänzende Darstellung herangezogen werden, dargestellt.

Morbidität - Krankheitsaktivität/Remission

Therapieansprechen nach ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society)

Das Therapieansprechen nach ASAS ist ein etabliertes Messinstrument für die Bewertung der Krankheitsaktivität der axSpA und berücksichtigt vier verschiedene Krankheitsdomänen. Das 2001 entwickelte Messinstrument beinhaltet die Beurteilung der Krankheitsaktivität (PGADA) durch Patientinnen und Patienten, den totalen Wirbelsäulenschmerz, die körperliche Funktionsfähigkeit (BASFI) und die Morgensteifigkeit (Fragen 5 und 6 des BASDAI) (25).

Operationalisierung

Das Therapieansprechen nach ASAS umfasst die folgenden vier durch Patientinnen und Patienten berichteten Domänen:

- PGADA – Einzelne Frage: Wie aktiv war Ihre Spondylitis in den letzten sieben Tagen?
- Totaler Wirbelsäulenschmerz – Einzelne Frage: Wie stark sind Ihre Wirbelsäulenschmerzen aufgrund der Spondylitis?
- BASFI – Zehn Fragen zur körperlichen Funktionsfähigkeit: Die ersten acht Fragen beziehen sich auf funktionelle körperliche Einschränkungen aufgrund der AS. Die letzten beiden Fragen berücksichtigen die Bewältigung des Alltags. Hierbei bewertet die Patientin bzw. der Patient die Fragen auf einer Numerischen Ratingskala (NRS) von 0 (leicht) bis 10 (unmöglich). Für den Gesamtscore wird der Mittelwert aller zehn Fragen berechnet.
- BASDAI – Fragen 5 und 6: Wie ausgeprägt war die Morgensteifigkeit nach dem Aufwachen in den vergangenen 7 Tagen insgesamt? Wie viele Stunden dauerte die Morgensteifigkeit nach dem Aufwachen in den vergangenen 7 Tagen im Durchschnitt an?

Die einzelnen Domänen werden auf einer NRS von 0 bis 10 von der Patientin bzw. dem Patienten beurteilt. Das ASAS 40 Ansprechen entspricht einer Verbesserung um mindestens 40 % und muss mindestens einer absoluten Verbesserung um zwei Einheiten auf der NRS in drei der vier Domänen im Vergleich zu Baseline entsprechen und es darf keine Verschlechterung in der übrigen Domäne vorliegen.

Eine partielle Remission (PR) liegt vor, wenn der absolute Score aller vier Domänen auf einer NRS bei ≤ 2 liegt (26).

Die Zeit bis zum ersten ASAS 40 Ansprechen ist definiert als Zeit, zu der 50 % der Patientinnen und Patienten ein ASAS 40 Ansprechen erreicht haben.

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Auswertungen zum Therapieansprechen nach ASAS mit den entsprechenden Erhebungszeitpunkten sind in Tabelle 4-7 gelistet.

Tabelle 4-7: Auswertungen zum Therapieansprechen nach ASAS

Auswertungen	BE MOBILE 1	BE MOBILE 2
	16	16
ASAS 40 Ansprechen	X	X
ASAS \leq 2 (Partielle Remission, PR)	X	X
Zeit bis zum ersten ASAS 40 Ansprechen	X	X

Patientenrelevanz

Das Therapieansprechen nach ASAS stellt ein etabliertes Messinstrument zur Bewertung der Krankheitsaktivität der axSpA dar und beinhaltet ausschließlich durch Patientinnen und Patienten bewertete Domänen (26), wodurch eine Patientenrelevanz gegeben ist. Die Patientinnen und Patienten beurteilen das Ausmaß der Krankheitsaktivität anhand des Wirbelsäulenschmerzes, der körperlichen Funktionsfähigkeit und der Morgensteifigkeit, sodass verschiedene Krankheitsdomänen der axSpA adressiert werden. In klinischen Studien wurde gezeigt, dass das Erreichen des ASAS 40 Ansprechens mit einer Verbesserung des nächtlichen Wirbelsäulenschmerzes, der Fatigue, der Schlafqualität, der Lebensqualität sowie der Arbeitsproduktivität einhergeht (27-29). Zudem wird die Verwendung des ASAS 40 Ansprechens als primärer Endpunkt in klinischen Studien in der Indikation axSpA von dem Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) empfohlen (30). Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt die Verwendung des Therapieansprechens nach ASAS als Messinstrument für das Erreichen einer Remission, die ein zentrales Therapieziel in der axSpA darstellt (31). Eine partielle Remission (PR) liegt vor, wenn die Patientin bzw. der Patient in allen vier Domänen einen Wert von unter zwei erreicht (26). Folglich sind das ASAS 40 Ansprechen und die partielle Remission (PR) mit einer spürbaren Linderung der Symptomatik und einer Verbesserung des Gesundheitszustands für die Patientinnen und Patienten verbunden. Der schnelle Wirkeintritt einer Therapie gemessen anhand der Zeit bis zum ersten ASAS 40 Ansprechen ist mit einem schnellen Erreichen der Therapieziele für die Patientinnen und Patienten verbunden und daher unmittelbar patientenrelevant.

Validität

Die Domänen des Therapieansprechens nach ASAS wurden entwickelt und validiert zur Beurteilung der therapeutischen Verbesserung durch NSAR-Therapien gegenüber Placebo bei Patientinnen und Patienten mit AS (25). In zwei Studien wurde das ASAS 40 Ansprechen als geeignetes Ansprechkriterium auf therapeutische Interventionen in der AS, die eine Unterform der axSpA darstellt, validiert (32). Auch in der zweiten Unterform, der nr-axSpA, und der axSpA im Allgemeinen werden sowohl das ASAS 40 Ansprechen als auch die PR als Wirksamkeitsendpunkte in klinischen Studien verwendet (33-38).

ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

Der ASDAS ist ein zusammengesetzter Score, der spezifisch für die Beurteilung der Krankheitsaktivität in der Indikation AS entwickelt wurde und mittlerweile auch in der nr-axSpA zur Anwendung kommt (39, 40). Der ASDAS berücksichtigt den Rückenschmerz (BASDAI Frage 2), die Dauer der Morgensteifigkeit (BASDAI Frage 6), die Beurteilung der Krankheitsaktivität (PGADA) durch die Patientin bzw. den Patienten, periphere Schmerzen/Schwellung (BASDAI Frage 3) und einen Entzündungsmarker (hoch-sensitives CRP, hs-CRP) (41).

Operationalisierung

Der ASDAS berechnet sich aus den oben genannten fünf Komponenten nach der folgenden Formel (41):

$$\text{ASDAS} = 0,121 \times \text{Ergebnis BASDAI Frage 2} + 0,058 \times \text{Ergebnis BASDAI Frage 6} + 0,110 \times \text{PGADA} + 0,073 \times \text{Ergebnis BASDAI Frage 3} + 0,579 \times \ln(\text{hs-CRP [mg/l]} + 1)$$

Die Fragen aus dem BASDAI und der PGADA werden auf einer NRS von 0 bis 10 von der Patientin bzw. dem Patienten beurteilt. Liegt der hs-CRP Wert bei $< 2 \text{ mg/l}$, soll für die Berechnung ein konstanter Wert von 2 mg/l angenommen werden (42). Ein höherer ASDAS Wert entspricht einer höheren Krankheitsaktivität.

Die Krankheitsaktivität wird basierend auf dem ASDAS in folgende Kategorien eingeteilt:

- inaktive Erkrankung: ASDAS $< 1,3$
- niedrige Krankheitsaktivität: ASDAS $\geq 1,3$ bis $< 2,1$
- hohe Krankheitsaktivität: ASDAS $\geq 2,1$ bis $\leq 3,5$
- sehr hohe Krankheitsaktivität: ASDAS $> 3,5$

Eine Verbesserung (Reduktion) des ASDAS um ≥ 2 Punkte im Vergleich zu Baseline gilt als Major Improvement (MI) (43).

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Auswertungen zum ASDAS mit den entsprechenden Erhebungszeitpunkten sind in Tabelle 4-8 gelistet.

Tabelle 4-8: Auswertungen zum ASDAS

Auswertungen	BE MOBILE 1	BE MOBILE 2
	16	16
ASDAS $< 2,1$ (niedrige Krankheitsaktivität) ^a	X	X
Verbesserung des ASDAS um ≥ 2 Punkte (Major Improvement, MI)	X	X

a: Die Darstellung dieses Endpunkts erfolgt deskriptiv.

Patientenrelevanz

Der ASDAS wurde als Messinstrument für die Krankheitsaktivität in der Indikation AS entwickelt und vier der fünf Komponenten werden direkt durch die Patientin bzw. den Patienten berichtet. Der ASDAS umfasst mehrere Krankheitsdomänen der axSpA: Den Rückenschmerz und die Morgensteifigkeit, die Krankheitsaktivität beurteilt durch die Patientin bzw. den Patienten, periphere Schmerzen/Schwellung sowie einen Entzündungslaborparameter (41). Entsprechend ist eine Verbesserung des ASDAS für die Patientinnen und Patienten als Linderung der Symptomatik direkt spürbar. In der deutschen S3-Leitlinie für axSpA wird der ASDAS als Messinstrument zur Erfassung einer niedrigen Krankheitsaktivität oder einer Remission empfohlen, die wichtige Therapieziele darstellen (31). Gemäß ASAS-European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)-Leitlinie stellt der ASDAS unter Verwendung des CRP-Werts das am besten geeignete Messinstrument zur Beurteilung der Krankheitsaktivität in der Indikation axSpA dar und soll auch für die Beurteilung der Wirksamkeit von Therapien in klinischen Studien verwendet werden. Ein ASDAS $\geq 2,1$ und $\leq 3,5$ ist definiert als hohe Krankheitsaktivität, während ab einem ASDAS $> 3,5$ eine sehr hohe Krankheitsaktivität vorliegt (21, 23, 44, 45). Darüber hinaus wurde eine niedrige Krankheitsaktivität bzw. Remission, gemessen anhand des ASDAS, auch von einer internationalen Task Force aus Ärztinnen und Ärzten, Patientinnen und Patienten sowie Gesundheitsexpertinnen und -experten als Therapieziel der axSpA empfohlen (46). In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass bei Patientinnen und Patienten mit AS ein niedriger ASDAS (niedrige Krankheitsaktivität) mit einer langsameren röntgenologischen Progression von Wirbelsäulenschäden assoziiert ist (47). Das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität gemäß ASDAS ist daher patientenrelevant, weil es mit einem geringeren Risiko für strukturelle Veränderungen der Wirbelsäule einhergeht, welche die Bewegungsfreiheit und Lebensqualität von Patientinnen und Patienten stark beeinträchtigen können. Die Hemmung der röntgenologischen Progression zählt gemäß der deutschen S3-Leitlinie zu den Therapiezielen der axSpA-Behandlung (31). Die Beurteilung der Krankheitsaktivität mittels ASDAS ist auch für Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA relevant (40), um durch frühzeitige Therapieanpassungen die Progression der Erkrankung zu verlangsamen oder bestenfalls zu verhindern.

Validität

Der ASDAS ist ein für die Indikation AS umfassend validiertes Messinstrument, das eine gute Differenzierung zwischen niedriger und hoher Krankheitsaktivität ermöglicht (39, 41). Zudem konnte gezeigt werden, dass der ASDAS für die beiden Unterformen der axSpA (AS und nr-axSpA) ein gleichermaßen geeignetes Messinstrument für die Krankheitsaktivität ist (40). Die unter der Operationalisierung beschriebenen Schwellenwerte für den ASDAS wurden von der ASAS und Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) anerkannt und für die Anwendung in der klinischen Praxis und Forschung empfohlen (43, 45).

Morbidität - Axiale Arthritis/Spondylitis

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

Der BASDAI ist ein für die AS entwickeltes Messinstrument zur Erfassung der durch Patientinnen und Patienten beurteilten Krankheitsaktivität mit Fokus auf die Beteiligung der axialen muskuloskelettalen Manifestation (axialen Arthritis/Spondylitis) (48). Später wurde gezeigt, dass der BASDAI auch für das breitere Indikationsfeld, die axSpA, ein geeignetes Messinstrument darstellt (49).

Operationalisierung

Der BASDAI setzt sich aus sechs Fragen zu den folgenden Themen zusammen:

- Müdigkeit/Erschöpfung (Q1)
- Schmerzen in Nacken, Rücken oder Hüfte (Wirbelsäulenschmerz) (Q2)
- Schmerzen oder Schwellungen in peripheren Gelenken (periphere Arthritis) (Q3)
- Enthesitis (Q4)
- Intensität der Morgensteifigkeit (Q5)
- Dauer der Morgensteifigkeit (Q6)

Die Patientin bzw. der Patient beurteilt die Ausprägungen der genannten Symptome in der letzten Woche auf einer NRS von 0 – 10 (0 = am besten, 10 = am schlechtesten). Der BASDAI wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{BASDAI} = \frac{Q1 + Q2 + Q3 + Q4 + \left(\frac{Q5 + Q6}{2}\right)}{5}$$

Der BASDAI kann Werte zwischen 0 und 10 annehmen, wobei ein geringerer Wert eine niedrigere Krankheitsaktivität bedeutet. Falls eine Frage nicht beantwortet wurde, wird die Summe der übrigen Fragen durch die Anzahl der beantworteten Fragen geteilt. Falls mehr als eine Frage nicht beantwortet wurde, wird der BASDAI als fehlend gewertet. In den Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 hatten gemäß der Einschlusskriterien alle Patientinnen und Patienten einen BASDAI ≥ 4 zu Baseline.

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Auswertungen zum BASDAI mit den entsprechenden Erhebungszeitpunkten sind in Tabelle 4-9 gelistet.

Tabelle 4-9: Auswertungen zum BASDAI

Auswertungen	BE MOBILE 1		BE MOBILE 2	
	Woche:		16	
Änderung des BASDAI zu Baseline		X		X

Patientenrelevanz

Der BASDAI wird in der deutschen S3-Leitlinie für axSpA für die Erhebung der Krankheitsaktivität in der Indikation axSpA empfohlen (31). Gemäß CHMP-Guideline soll der BASDAI auch zur Messung der Krankheitsaktivität und zur Beurteilung der Wirksamkeit von Therapien in klinischen Studien in der Indikation axSpA verwendet werden (30). Beim BASDAI liegt der Fokus für die Beurteilung der Krankheitsaktivität vor allem auf der axialen Arthritis/Spondylitis, wodurch die Leitsymptome der axSpA berücksichtigt werden. Entzündungen in Wirbel- und Iliosakralgelenken führen zu starken Schmerzen. Chronische Entzündungen können zur Versteifung der Wirbelsäule führen, was mit funktionellen Einschränkungen und einer reduzierten Lebensqualität verbunden ist (31). Der BASDAI ist ein patientenberichteter Fragebogen, weswegen eine Verringerung direkt mit einer für Patientinnen und Patienten wahrnehmbaren Linderung der axialen Arthritis/Spondylitis einhergeht. In früheren Nutzenbewertungsverfahren wurde der BASDAI vom G-BA bereits als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation PsA zur Bewertung der axialen Arthritis/Spondylitis anerkannt (50-52). Folglich ist anzunehmen, dass der BASDAI auch für die Indikation axSpA einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt.

Validität

Der BASDAI wurde ursprünglich für die Indikation AS entwickelt und ist umfassend validiert (48, 53, 54). In einer systematischen Literaturrecherche wurde gezeigt, dass die für die Indikation AS verwendeten patientenberichteten Messinstrumente wie z. B. der BASDAI auch in der breiteren axSpA-Population eine gute Reliabilität und Sensitivität aufweisen (49). In klinischen Studien in der Indikation axSpA stellt der BASDAI ein gängiges Messinstrument für die Krankheitsaktivität mit Fokus auf die axiale Arthritis/Spondylitis dar (55-57).

Morbidität - Bildgebende Verfahren

Bildgebende Verfahren werden zur Detektion entzündlicher und struktureller Knochenveränderungen verwendet. Im Gegensatz zu entzündlichen Knochenveränderungen entwickeln sich strukturelle Knochenveränderungen häufig langsam und können mittels Röntgenaufnahmen erst bei fortgeschrittener Erkrankung erkannt werden. Röntgenologisch nachweisbare strukturelle Veränderungen sind typisch für AS und können bei Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA nicht nachgewiesen werden (58). Im Gegensatz dazu ist die MRT deutlich sensitiver und ermöglicht, Entzündungen in den Iliosakralgelenken und der Wirbelsäule bei diesen Patientinnen und Patienten festzustellen (59). Folglich stellt die MRT ein geeignetes Messinstrument zur Erfassung entzündlicher und struktureller Veränderung bei allen Patientinnen und Patienten mit axSpA dar.

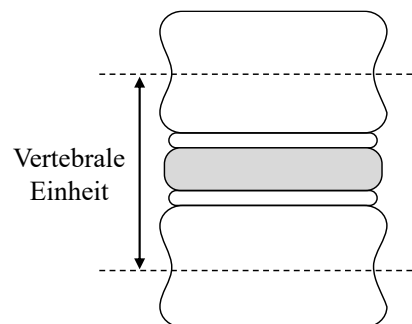
ASspiMRI-a (Berlin modification) Score (Ankylosing Spondylitis spine MRI-activity (Berlin modification) Score)

Der ASspiMRI-a (Berlin modification) Score ist ein Messinstrument zur Beurteilung struktureller und entzündlicher Veränderungen der Wirbelsäule (60).

Operationalisierung

Für die Ermittlung des ASspiMRI-a (Berlin modification) Scores werden Short-Tau-Inversion-Recovery (STIR)-Sequenzen von der Wirbelsäule mittels MRT aufgenommen. Anhand dieser wird die aktive Veränderung an 23 vertebralen Einheiten (Vertebral Unit, VU) der Wirbelsäule (von C2 bis S1) quantifiziert. Eine VU ist definiert als Bereich zwischen zwei virtuellen Linien durch die Mitte benachbarter Wirbel (Quelle: Modifiziert nach (61)

Abbildung 4-1).



Quelle: Modifiziert nach (61)

Abbildung 4-1: Definition einer vertebraalen Einheit für die Begutachtung der Wirbelsäule im MRT mittels ASspiMRI-a (Berlin modification) Score

In jeder VU wird eine aktive Entzündung anhand der Ausprägung eines Knochenmarködems mit einem Score von 0 bis 3 bewertet. Die Subscores aller 23 VU werden zum ASspiMRI-a (Berlin modification) Gesamtscore aufsummiert, sodass dieser Werte von 0 bis 69 annehmen kann. Je niedriger der ASspiMRI-a (Berlin modification) Score, desto geringer ist die aktive Entzündung der Wirbelsäule.

In den Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 wurde der ASspiMRI-a (Berlin modification) Score nur bei Patientinnen und Patienten erhoben, die an der optionalen MRT-Teilstudie teilgenommen haben. Für die Auswertung des ASspiMRI-a (Berlin modification) Score musste ein MRT der Wirbelsäule zu einem beliebigen Zeitpunkt vor Baseline und ein weiteres +/3 Wochen vor bzw. nach der Woche 16 Visite vorliegen.

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Auswertungen zum ASspiMRI-a (Berlin modification) Score mit den entsprechenden Erhebungszeitpunkten sind in Tabelle 4-10 gelistet.

Tabelle 4-10: Auswertungen zum ASspiMRI-a (Berlin modification) Score

Auswertungen	BE MOBILE 1	BE MOBILE 2
Woche:	16	16
Änderung des ASspiMRI-a (Berlin modification) Scores zu Baseline	X	X

Patientenrelevanz

Der entzündliche Rückenschmerz gehört zu den Leitsymptomen der axSpA. Die deutsche S3-Leitlinie für axSpA empfiehlt bei Patientinnen und Patienten mit gesicherter axSpA-Diagnose und Rückenschmerzen, entzündliche Veränderungen der Wirbelsäule mittels MRT zu untersuchen (31). Die MRT ist sowohl für eine frühzeitige Diagnose sowie zur Beurteilung der entzündlichen Krankheitsaktivität der axSpA von Bedeutung. Der ASspiMRI-a (Berlin modification) Score ist ein geeignetes Messinstrument zur Quantifizierung aktiver Entzündungen der Wirbelsäule basierend auf einer MRT-Untersuchung bei Patientinnen und Patienten mit axSpA. Entzündungen in der Wirbelsäule gehen mit Schmerzen für die Patientin bzw. den Patienten einher, die mit Einschränkungen im Alltag verbunden sind. Anhaltende Entzündungen in der Wirbelsäule können langfristig zu strukturellen Schädigungen in Form von Erosionen und Knochenneubildungen führen. Daher ist die frühzeitige Erkennung einer Verschlechterung mittels MRT für Patientinnen und Patienten mit axSpA relevant (31), um strukturelle Schädigungen durch eine rechtzeitige Anpassung der Therapie zu reduzieren.

Validität

Der ASspiMRI-a (Berlin modification) Score wurde entwickelt, um die aktive Entzündung der Wirbelsäule in der Indikation AS zu quantifizieren (62). Die CHMP-Guideline empfiehlt Veränderungen an der Wirbelsäule mittels MRT bei Patientinnen und Patienten mit axSpA zu untersuchen und validierte Instrumente wie den Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) oder ähnliche Messinstrumente für die Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit in klinischen Studien zu nutzen. MRT-Untersuchungen haben insbesondere bei der Diagnose der nr-axSpA einen hohen Stellenwert, da mittels MRT auch entzündliche und nicht nur strukturelle Veränderungen erfasst werden können (30). In einer Studie wurde gezeigt, dass sowohl der SPARCC Wirbelsäulen Score als auch der ASspiMRI-a und ASspiMRI-a (Berlin modification) Score geeignete Messinstrumente mit einer guten Reliabilität, Sensitivität und Durchführbarkeit sind, um die Aktivität der Entzündung der Wirbelsäule bei Patientinnen und Patienten mit AS zu beurteilen. In dieser Studie zeigte jeder der genannten Scores spezifische Vorteile, sodass daraus keine Empfehlung eines bestimmten Scores resultierte. Der ASspiMRI-a (Berlin modification) Score weist den Vorteil auf, dass die Bewertung die gesamte Wirbelsäule einschließt (60). Auch in der Indikation nr-axSpA wird der ASspiMRI-a (Berlin modification) Score zur Beurteilung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen verwendet (63).

SPARCC SIJ MRI Score (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Sacroiliac Joint MRI Score)

Der SPARCC SIJ MRI Score wurde entwickelt, um frühe Entzündungsprozesse in den Iliosakralgelenken bei Patientinnen und Patienten mit AS mittels MRT quantitativ zu erfassen (64).

Operationalisierung

Der SPARCC SIJ MRI Score wird aus der Aufnahme von STIR-Sequenzen der Iliosakralgelenke im MRT ermittelt, wobei ein erhöhtes STIR-Signal für ein Knochenmarködem steht. Für die Berechnung des SPARCC SIJ MRI Scores werden sechs aufeinanderfolgende Frontalschnitte beider Iliosakralgelenke aufgenommen und bewertet. In jedem Frontalschnitt werden beide Iliosakralgelenke jeweils in vier Quadranten aufgeteilt (oberes Darmbein, unteres Darmbein, oberes Sakralgelenk und unteres Sakralgelenk). Jeder der vier Quadranten beider Iliosakralgelenke wird auf das Vorhandensein eines erhöhten Signals (Knochenmarködems) in der STIR-Sequenz untersucht und mit 0 = normales Signal oder 1 = erhöhtes Signal bewertet. Liegt ein Knochenmarködem vor, wird pro Iliosakralgelenk zusätzlich die Intensität und Tiefe beurteilt. Ein besonders starkes Signal erhöht den Score pro betroffenem Iliosakralgelenk um eins. Eine Tiefe des erhöhten Signals (Knochenmarködems) von ≥ 1 cm von der Gelenkoberfläche erhöht den Score ebenfalls um eins. Der maximale Score eines Frontalschnitts beider Iliosakralgelenke beträgt 12. Die Scores der sechs aufeinanderfolgenden Frontalschnitte werden aufsummiert, sodass der SPARCC SIJ MRI Gesamtscore Werte zwischen 0 und 72 annehmen kann. Je höher der SPARCC SIJ MRI Score, desto ausgeprägter ist die Entzündung der Iliosakralgelenke.

In den Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 wurde der SPARCC SIJ MRI Score nur bei Patientinnen und Patienten berechnet, die an der optionalen MRT-Teilstudie teilgenommen haben. Für die Auswertung des SPARCC SIJ MRI Score musste ein MRT der Iliosakralgelenke zu einem beliebigen Zeitpunkt vor Baseline und ein weiteres +/- 3 Wochen vor bzw. nach der Woche 16 Visite vorliegen.

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Auswertungen zum SPARCC SIJ MRI Score mit den entsprechenden Erhebungszeitpunkten sind in Tabelle 4-11 gelistet.

Tabelle 4-11: Auswertungen zum SPARCC SIJ MRI Score

Auswertungen	BE MOBILE 1	BE MOBILE 2
	16	16
Änderung des SPARCC SIJ MRI Scores zu Baseline	X	X

Patientenrelevanz

In der CHMP-Guideline wird der SPARCC SIJ MRI Score zur Erfassung aktiver Entzündungen in den Iliosakralgelenken in Studien in der Indikation axSpA empfohlen (30). Eine frühzeitige Erkennung entzündlicher Prozesse ist patientenrelevant, um durch eine Therapieanpassung bestenfalls strukturellen Schädigungen vorzubeugen, welche die Beweglichkeit der Patientinnen und Patienten sonst stark beeinträchtigen würden. In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass in der Indikation AS ein höherer SPARCC SIJ MRI Score mit einer höheren durch Patientinnen und Patienten beurteilten Krankheitsaktivität (BASDAI) einhergeht (65). Folglich wird eine Verbesserung der SPARCC SIJ MRI Scores von den Patientinnen und Patienten direkt als Linderung der Symptomatik und Reduktion der Krankheitsaktivität wahrgenommen.

Validität

Der SPARCC SIJ MRI Score wurde spezifisch zur Beurteilung der Entzündung in den Iliosakralgelenken bei Patientinnen und Patienten mit AS entwickelt und weist eine gute Durchführbarkeit und hohe Reproduzierbarkeit auf (64). Auch in der Indikation nr-axSpA wird der SPARCC SIJ MRI Score zur Untersuchung der Wirksamkeit therapeutischer Interventionen verwendet (66). In der CHMP-Guideline wird der SPARCC SIJ MRI Score als validiertes Messinstrument zur Erfassung aktiver Entzündungen in den Iliosakralgelenken in Studien in der Indikation axSpA empfohlen (30).

Morbidität - Enthesitis

MASES Index (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Index)

Der MASES Index ist ein spezifisch für die AS entwickeltes Messinstrument zur Beurteilung der Entzündungen in Sehnenansätzen (Enthesitis) (67). Patientinnen und Patienten mit axSpA zeigen neben der axialen Arthritis/Spondylitis häufig auch eine periphere Manifestation, wobei ca. 30 % eine Enthesitis aufweisen (31).

Operationalisierung

Der MASES Index bewertet die Schwere einer Enthesitis (Intensität und Ausmaß) an den folgenden 13 Enthesen: costochondrale Gelenke (gelenkige Verbindungen zwischen den Rippenknochen und den Rippenknorpeln) 1 und 7, Spina iliaca anterior superior, hintere obere Darmbeinstachel, Beckenkamm, Achillessehnenansatz (alle beidseitig) und des Dornfortsatzes des fünften Lendenwirbels (einseitig). Jede der 13 Enthesen wird mit 0 = keine Enthesitis oder 1 = Vorliegen einer Enthesitis bewertet, sodass der MASES Index Werte von 0 bis 13 annehmen kann. Je höher der MASES Index, desto ausgeprägter ist die Enthesitis. Ein MASES Index = 0 entspricht einem Enthesitis-freien Status.

In den Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 wurde der MASES Index nur für Patientinnen und Patienten mit Enthesitis (MASES Index > 0) zu Baseline analysiert.

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Auswertungen zum MASES Index mit den entsprechenden Erhebungszeitpunkten sind in Tabelle 4-12 gelistet.

Tabelle 4-12: Auswertungen zum MASES Index

Auswertungen	BE MOBILE 1	BE MOBILE 2
	16	16
MASES Index = 0	X	X
Änderung des MASES Index zu Baseline	X	X

Patientenrelevanz

In der deutschen S3-Leitlinie und der europäischen CHMP-Guideline wird der MASES Index zur Beurteilung der Enthesitis empfohlen, um die Wirksamkeit therapeutischer Interventionen zu beurteilen (30, 31). Enthesitis ist mit zusätzlichen Schmerzen und einer höheren Krankheitsaktivität verbunden. (31, 68). Ein hoher MASES Index korreliert bei Patientinnen und Patienten mit axSpA sowohl mit einer höheren Krankheitsaktivität (BASDAI) als auch mit stärkeren Einschränkungen der körperlichen Funktionsfähigkeit (BASFI) (69). Eine Reduktion des MASES Index wird von der Patientin bzw. dem Patienten direkt als eine Verbesserung von Schmerzen und der körperlichen Funktionsfähigkeit wahrgenommen und ist somit patientenrelevant. Ein MASES Index = 0 bedeutet für die Patientin bzw. den Patienten Symptombefreiheit in Bezug auf Enthesitis und ist somit ebenfalls patientenrelevant.

Validität

Der MASES Index ist ein validiertes und etabliertes Messinstrument zur Beurteilung der Enthesitis bei Patientinnen und Patienten mit axSpA. In der deutschen S3-Leitlinie und der europäischen CHMP-Guideline wird der MASES Index als validiertes Messinstrument zur Beurteilung der Enthesitis empfohlen, um die Wirksamkeit von therapeutischen Interventionen zu beurteilen (30, 31).

Morbidität - Nächtlicher Wirbelsäulenschmerz*Nächtlicher Wirbelsäulenschmerz NRS (Numerische Rating-Skala)*

Der nächtliche Wirbelsäulenschmerz zählt zu den Leitsymptomen der axSpA. Die chronisch entzündlichen Rückenschmerzen von Patientinnen und Patienten mit axSpA lassen sich charakteristischerweise nicht durch Ruhe, sondern durch Bewegung lindern, sodass die Schmerzen häufig nachts auftreten (31). Daher stellt die Beurteilung des nächtlichen Wirbelsäulenschmerzes durch die Patientinnen und Patienten ein wichtiges Messinstrument in der Indikation axSpA dar (70).

Operationalisierung

Der nächtliche Wirbelsäulenschmerz wird erfasst, indem die Patientin bzw. der Patient diesen auf einer NRS von 0 (kein Schmerz) bis 10 (starke Schmerzen) beurteilt. Hierbei soll die Patientin bzw. der Patient die durchschnittliche Stärke des nächtlichen Wirbelsäulenschmerzes der vergangenen Woche berücksichtigen.

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Auswertungen zum nächtlichen Wirbelsäulenschmerz mit den entsprechenden Erhebungszeitpunkten sind in Tabelle 4-13 gelistet.

Tabelle 4-13: Auswertungen zum nächtlichen Wirbelsäulenschmerz

Auswertungen	BE MOBILE 1	BE MOBILE 2
Woche:	16	16
Änderung des nächtlichen Wirbelsäulenschmerzes (NRS) zu Baseline	X	X

Patientenrelevanz

Chronische Rückenschmerzen sind das Hauptsymptom der axSpA. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt axSpA-spezifische Charakteristika der entzündlichen Rückenschmerzen zu untersuchen, zu denen auch das Aufwachen in der zweiten Nachthälfte zählt. Der nächtliche Wirbelsäulenschmerz gehört zu den Ursachen von Schlafstörungen und trägt damit auch zur Fatigue der betroffenen Patientinnen und Patienten bei (31). Zudem führt der nächtliche Wirbelsäulenschmerz zu einer geringeren Arbeitsproduktivität (71), sodass sowohl das Privatleben als auch das Berufsleben der Patientinnen und Patienten mit axSpA dadurch beeinträchtigt werden. Da die Beurteilung durch die Patientin bzw. den Patienten selbst erfolgt, ist eine Reduktion des nächtlichen Wirbelsäulenschmerzes gleichbedeutend mit einer spürbaren Verbesserung des Gesundheitszustands und geht mit weniger Einschränkungen im Alltag einher.

Validität

Die Bewertung des nächtlichen Wirbelsäulenschmerzes mittels NRS weist in der Indikation axSpA eine gute Reliabilität und Inhaltsvalidität auf (49) und stellt ein wichtiges Messinstrument für die Beurteilung der Krankheitsaktivität dar. Gemäß der CHMP-Guideline soll in der Indikation axSpA der nächtliche bzw. totale Wirbelsäulenschmerz als Einschlusskriterium für klinische Studien zur Untersuchung therapeutischer Interventionen zu Baseline bei mindestens vier Punkten auf einer NRS liegen (30). In klinischen Studien in der Indikation axSpA wird der nächtliche Wirbelsäulenschmerz entsprechend häufig als Endpunkt analysiert (72, 73) und kann als valider Endpunkt angesehen werden.

4.2.5.2.2.3 Lebensqualität

SF-36 (Fragebogen zum Gesundheitszustand, Short Form 36-Item Health Survey)

Der SF-36v2 (kurz SF-36) ist ein generischer Fragebogen zur Erhebung der Lebensqualität erwachsener Patientinnen und Patienten (74).

Operationalisierung

Der aus dem Englischen in viele Sprachen übersetzte Fragebogen SF-36 enthält insgesamt 36 Fragen zu körperlichen, mentalen und sozialen Aspekten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Fragen werden den Domänen allgemeine Gesundheitswahrnehmung (fünf Fragen), körperliche Funktionsfähigkeit (zehn Fragen), körperliche Rollenfunktion (vier Fragen), körperliche Schmerzen (zwei Fragen), Vitalität (vier Fragen), psychisches Wohlbefinden (fünf Fragen), emotionale Rollenfunktion (drei Fragen), soziale Funktionsfähigkeit (zwei Fragen) und Gesundheitsveränderung im Laufe des letzten Jahres (eine Frage) zugeordnet und beziehen sich mit Ausnahme der letzten Frage auf den Gesundheitszustand in den letzten vier Wochen.

Aus den ersten acht Domänen, also allen außer der Frage zur Gesundheitsveränderung im letzten Jahr, werden die Summenscores für die Komponenten der körperlichen Gesundheit (PCS) und die Komponenten der psychischen Gesundheit (Mental Component Summary, MCS) berechnet. Dabei wird jede Domäne mit unterschiedlicher Gewichtung für die Berechnung beider Komponenten berücksichtigt.

Zur Auswertung des SF-36 wird die QualityMetric's Health Outcomes™ Software verwendet. Mithilfe der Software werden die Rohwerte (0 bis 100) der Domänen- und Summenscores in Normstichproben-basierte T-Werte transformiert. Die Normierung erfolgt auf die United States (U.S.) Population 2009, die als Normstichprobe (Referenzpopulation) verwendet wird. Hierbei wurden die Werte der Referenzpopulation auf eine T-Skala transformiert, auf der ein Wert von 50 dem Mittelwert der Referenzpopulation entspricht und die Standardabweichung (Standard Deviation, SD) 10 beträgt (75). Liegt der T-Wert einer Patientin bzw. eines Patienten außerhalb des Wertebereichs von 45 bis 55, gilt dieser als außerhalb des Bevölkerungsdurchschnitts der Referenzpopulation liegend. Höhere T-Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand. Ein T-Wert < 47 in einer Domäne deutet auf eine eingeschränkte Funktion gegenüber dem Bevölkerungsdurchschnitt in dieser hin. Fehlende Werte werden unter Verwendung einer Full Missing Score Estimation (MSE) Methode wie folgt ausgewertet:

Unter der Voraussetzung, dass für die jeweilige Domäne mindestens eine beantwortete Frage vorliegt, wird mit Ausnahme der Domäne körperliche Funktionsfähigkeit für jede Domäne jeweils ein Wert ermittelt. Für die Domäne körperliche Funktionsfähigkeit wird ein fehlender Wert, basierend auf einem theoretischen Ansprechmodell (Item Response Theory) ermittelt (76). Anschließend werden Regressionsmethoden verwendet, um die Komponenten PCS und MCS basierend auf den vorliegenden Domänenangaben zu ermitteln.

Im vorliegenden Dossier wird die Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der beiden SF-36 Komponenten PCS und MCS dargestellt.

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Auswertungen zum SF-36 mit den entsprechenden Erhebungszeitpunkten sind in Tabelle 4-14 gelistet.

Tabelle 4-14: Auswertungen zum SF-36

Auswertungen	BE MOBILE 1	BE MOBILE 2
	16	16
Änderung der SF-36 PCS zu Baseline	X	X
Änderung der SF-36 MCS zu Baseline	X	X

Patientenrelevanz

Der SF-36 ist ein generischer Fragenbogen, der nicht krankheitsspezifisch ist. In früheren Nutzenbewertungsverfahren wurde der SF-36 vom G-BA bereits als patientenrelevanter Endpunkt in verschiedenen Indikationen anerkannt (51, 77, 78). Der SF-36 Fragenbogen erfasst die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten und berücksichtigt dabei sowohl die körperliche Funktionsfähigkeit als auch das psychische Wohlbefinden (74). Die Symptomatik der axSpA ist gekennzeichnet durch den entzündlichen Rückenschmerz, der zur Einschränkung der körperlichen Funktionsfähigkeit führt und häufig mit Schlafstörungen einhergeht. Folglich leiden viele Patientinnen und Patienten mit axSpA unter schwerer Fatigue, wodurch sowohl der Alltag als auch das Berufsleben und letztlich die Lebensqualität beeinträchtigt werden (31, 79). Der SF-36 stellt daher auch für die Indikation axSpA ein geeignetes Messinstrument dar, um den Einfluss der Erkrankung auf die verschiedenen Lebensbereiche der Patientinnen und Patienten zu beurteilen und ist daher patientenrelevant.

Validität

Der SF-36 ist ein validiertes und etabliertes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (74). Auch in der Indikation axSpA ist der SF-36 ein valides und zuverlässiges Messinstrument und stellt ein gängiges Messinstrument zur Beurteilung der Lebensqualität durch Patientinnen und Patienten dar (80, 81). In früheren Nutzenbewertungsverfahren wurde der krankheitsunspezifische SF-36 vom G-BA bereits als valider Endpunkt in verschiedenen Indikationen anerkannt (51, 77, 78).

ASQoL (Fragebogen zur erkrankungsbezogenen Lebensqualität, Ankylosing Spondylitis Quality of Life)

Der ASQoL ist ein ursprünglich spezifisch für AS entwickelter Fragebogen zur Erhebung der erkrankungsbezogenen Lebensqualität. Der Fragebogen wurde mittlerweile auch für die Indikation nr-axSpA validiert (82, 83).

Operationalisierung

Der ASQoL beinhaltet 18 Items zu den Auswirkungen der Erkrankung auf Schlaf, Stimmungslage, Motivation, Krankheitsbewältigung, Aktivitäten des täglichen Lebens, Unabhängigkeit, Beziehungen und soziale Teilhabe (84). Die Patientin bzw. der Patient bewertet alle Items mit 0 = nein oder 1 = ja, sodass der ASQoL Werte zwischen 0 und 18 annehmen kann. Je niedriger der ASQoL, desto besser ist die Lebensqualität der Patientin bzw. des Patienten.

Wenn die Bewertung von mehr als 3 Items fehlt, wird der ASQoL als fehlend gewertet. Fehlt die Bewertung von 3 oder weniger als 3 Items, so werden die fehlenden Antworten mit dem Mittelwert der verfügbaren Antworten aus der jeweiligen Visite imputiert.

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Auswertungen zum ASQoL mit den entsprechenden Erhebungszeitpunkten sind in Tabelle 4-15 gelistet.

Tabelle 4-15: Auswertungen zum ASQoL

Auswertungen	BE MOBILE 1	BE MOBILE 2
Woche:	16	16
Änderung des ASQoL zu Baseline	X	X

Patientenrelevanz

Die CHMP-Guideline empfiehlt den ASQoL zur Erfassung der Lebensqualität in klinischen Studien in der Indikation axSpA (30). Die Auswahl der Items des ASQoLs basiert auf Patienteninterviews, sodass alle Items aus Sicht der Patientinnen und Patienten einen relevanten Einfluss auf ihre Lebensqualität haben (82). Da die Bewertung durch die Patientin bzw. den Patienten selbst erfolgt, ist eine Verbesserung des ASQoL gleichbedeutend mit einer spürbaren Verbesserung des Gesundheitszustands und der Lebensqualität. Klinische Studien haben gezeigt, dass der ASQoL mit anderen patientenrelevanten Endpunkten wie dem BASDAI, der Enthesitis (MASSES) und der Fatigue korreliert (54, 85).

Validität

Der ASQoL-Fragebogen wurde zunächst zur Erfassung der Lebensqualität in der Indikation AS entwickelt und validiert (82). Inzwischen wurde der ASQoL auch für die Indikation nr-axSpA validiert (83). Zudem ermöglicht die Übersetzung des Fragebogens in zahlreiche Sprachen, darunter Deutsch, eine breite Anwendung des Messinstruments (82).

4.2.5.2.2.4 Verträglichkeit

UE (Unerwünschte Ereignisse)

Zur Beurteilung der Verträglichkeit werden im vorliegenden Dossier patientenrelevante Endpunkte zu UE dargestellt.

Operationalisierung

In den Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 wurden UE dokumentiert, die vor Studienbeginn nicht vorlagen oder die sich im Studienverlauf verschlechterten oder wieder auftraten. Alle Symptome, die in Verbindung mit der axSpA-Erkrankung stehen, wurden nur dann als UE betrachtet, wenn eine klinisch signifikante Verschlechterung vorlag. UE wurden von der Prüferin bzw. dem Prüfer erfasst, im elektronischen Prüfbogen (electronic Case Report Form, eCRF) dokumentiert und anschließend mittels Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 19.0 in System Organ Class (SOC), High Level Term (HLT), High Level Group Term (HLGT) und Preferred Term (PT) kodiert. Die Erhebung der UE erfolgte über die gesamte Studiendauer (vom Unterschreiben der Einverständniserklärung bis Studienende), einschließlich jeglicher im Protokoll definierten Vor- und Nachbehandlungsphasen.

Im Dossier werden die Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) dargestellt. Diese sind definiert als solche UE, die mit oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation, einschließlich der 20-wöchigen Safety Follow-Up (SFU) Periode, begonnen haben. Wenn es aufgrund unvollständiger Daten nicht möglich war, zu bestimmen, ob ein UE treatment-emergent war, wurde angenommen, dass es sich um ein TEAE handelte. Alle Ergebnisse zu den UE werden im vorliegenden Dossier deskriptiv (n (%)) dargestellt.

Übersicht der UE

Die Operationalisierung von Endpunkten zur Übersicht der UE ist im Folgenden detailliert beschrieben und erfolgte in den beiden Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 analog, sofern dies nicht anders angegeben ist.

UE (Gesamt)

Ein UE ist definiert als jegliche ungünstige medizinische Gegebenheit (z. B. ein abnormaler Laborwert, Symptom oder Krankheitsbild), das nach der Verabreichung mindestens einer Dosis der Studienmedikation bei einer Patientin bzw. einem Patienten auftritt. Dabei muss das UE nicht in kausalem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehen. Es wurden UE erfasst, die zum Zeitpunkt der initialen Studienvisite nicht vorlagen, sich seither verschlechtert haben oder wieder aufgetreten sind. AxSpA-assoziierte Symptome wurden dann als UE dokumentiert, wenn sich ihre Ausprägung oder ihre Auftrittshäufigkeit gegenüber der Baseline oder der Patientenhistorie klinisch relevant verschlechtert haben.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Ein SUE ist definiert als ein Ereignis, das tödlich oder lebensbedrohend ist, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt, eine kongenitale Anomalie bzw. ein Geburtsfehler ist, eine Hospitalisierung oder Verlängerung dieser erforderlich macht, oder ohne medizinische oder chirurgische Behandlung zu einem der vorher genannten Kriterien eines SUE führt. Eine aktive Tuberkulose wurde als SUE gemeldet.

UE differenziert nach Schweregrad

Die Erhebung der UE differenziert nach Schweregrad erfolgte gemäß der Einteilung mild, moderat und schwer. Dabei wurden die UE folgendermaßen beurteilt:

- Mild: Die Patientin bzw. der Patient nimmt die Anzeichen oder Symptome wahr, sie beeinträchtigen jedoch nicht ihre bzw. seine Aktivitäten des täglichen Lebens und/oder eine klinische Intervention ist nicht notwendig.
- Moderat: Das UE beeinträchtigt die Aktivitäten des täglichen Lebens der Patientin bzw. des Patienten oder hat eine klinische Intervention zur Folge.
- Schwer: Die Patientin bzw. der Patient ist nicht in der Lage ihrem bzw. seinem Arbeitsalltag oder Aktivitäten des täglichen Lebens nachzugehen oder das UE hat eine signifikante klinische Intervention zur Folge.

UE, die zum Studienabbruch führten

UE, die zum Studienabbruch führten, sind UE, aufgrund derer eine Patientin bzw. ein Patient nicht weiter an der Studie teilnahm.

UE, die zum Tod führten

Jegliche UE, die zum Tod einer Patientin bzw. eines Patienten führten.

Detaildarstellung der UE

Detaildarstellung der UE, SUE und schweren UE auf Ebene der SOC und PT

Im Dossier werden die folgenden UE, SUE und schweren UE nach SOC und PT dargestellt:

- UE mit $\geq 10\%$ Inzidenz an behandelten Personen in mindestens einem Behandlungsarm
- SUE mit $\geq 5\%$ Inzidenz an behandelten Personen in mindestens einem Behandlungsarm
- Schwere UE mit $\geq 5\%$ Inzidenz an behandelten Personen in mindestens einem Behandlungsarm
- UE, die zum Studienabbruch führten

UE von besonderem Interesse

Die Definition der UE von besonderem Interesse basiert auf den Erkenntnissen aus dem klinischen Studienprogramm von Bimekizumab, auf möglichen mit Immunmodulatoren in Verbindung stehenden Risiken sowie Erkenntnissen von anderen Medikamenten mit verwandtem Wirkmechanismus. Für potenzielle Hy's Law Fälle war eine Berichterstattung an die regulatorischen Behörden notwendig. Für alle anderen UE von besonderem Interesse war keine Berichterstattung notwendig, es wurden jedoch Maßnahmen für eine besondere Überwachung und zusätzliche Datenerfassung getroffen. UE von besonderem Interesse werden im Dossier unabhängig von der Ereignisrate dargestellt.

Potenzielle Hy's Law Fälle

Die Behandlung der axSpA mit biologischen Therapeutika, insbesondere die Behandlung mit TNF- α -Inhibitoren, kann in seltenen Fällen zu einem Anstieg der Leberwerte Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) führen, was auf eine potenzielle Hepatotoxizität hindeutet. Vermutlich liegt TNF- α membrangebunden auf den Hepatozyten vor, sodass TNF- α -spezifische monoklonale Antikörper dieses membranständige TNF- α binden können, was durch zellvermittelte Zytotoxizität und Komplementaktivierung zur Lyse der Hepatozyten und damit zur Freisetzung von Transaminasen führen kann (86).

Nach dem Hy's Law gelten folgende abnormale Laborwerte als potenzielle Indikatoren einer arzneimittelinduzierten Hepatotoxizität, wenn keine alternative Erklärung vorliegt:

- ein Wert für ALT oder AST, der mindestens dreimal höher liegt als die Höchstgrenze des Normbereiches, in Kombination mit einem Wert für das Gesamtbilirubin, der mindestens zweimal höher liegt als die Höchstgrenze des Normbereiches
- ein Wert für ALT oder AST, der mindestens dreimal höher liegt als die Höchstgrenze des Normbereiches, in Kombination mit einem Wert für das Gesamtbilirubin, der mindestens zweimal höher liegt als die Höchstgrenze des Normbereiches, ohne dass der Wert für die alkalische Phosphatase mindestens zweimal höher liegt als die Höchstgrenze des Normbereiches (87, 88). Potenzielle Hy's Law Fälle, die aus Laborergebnissen abgeleitet werden, können nicht in Schweregrade differenziert werden. Daher werden die Hy's Law Fälle im Dossier nicht differenziert nach Schweregrad dargestellt.

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Auswertungen zu UE mit den entsprechenden Erhebungszeitpunkten sind in Tabelle 4-16 gelistet.

Schwerwiegende Infektionen, Pilzinfektionen, opportunistische Infektionen einschließlich Tuberkulose

Aufgrund ihrer immunmodulierenden und -suppressiven Wirkungen können Biologika das Risiko für Infektionen (schwerwiegende Infektionen, Pilzinfektionen oder opportunistische Infektionen einschließlich Tuberkulose) erhöhen. Unter Therapie mit den bisher zugelassenen Biologika konnte kein Anstieg des Tuberkulose-Risikos beobachtet werden, die Behandlung ist bei einer aktiven Tuberkulose-Infektion jedoch in der Regel kontraindiziert (15, 16, 89-94).

Als **schwerwiegende Infektionen** wurden diejenigen UE identifiziert, die mithilfe der MedDRA SOC-Klassifikation „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ als SUE dokumentiert wurden. **Pilzinfektionen** wurden mithilfe des HLGK „Infektionserkrankungen durch Pilze“ erhoben. **Opportunistische Infektionen einschließlich Tuberkulose** wurden mittels einer präspezifizierten Sponsor-definierten Suchliste erhoben und anschließend geprüft. Die Suchkriterien sind in Anhang 4-G hinterlegt.

Malignitäten

Da immunsuppressiv wirkende Biologika potenziell ein Wiederauftreten maligner Erkrankungen, einschließlich Lymphome, begünstigen können (89, 93, 95), wurden Malignitäten als UE von besonderem Interesse definiert.

Malignitäten wurden über das Standardised MedDRA Query (SMQ) „maligne Tumoren“ erhoben.

Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)

Zu den typischen Komorbiditäten der axSpA zählen auch kardiovaskuläre Erkrankungen (96). In der Literatur wird berichtet, dass die Behandlung mit einigen TNF- α -Inhibitoren einen ungünstigen Effekt auf vorbestehende höhergradige Herzinsuffizienzen (New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation III und IV) haben kann (93, 95). Folglich wurden MACE als UE von besonderem Interesse erhoben.

Die Klassifikation eines kardiovaskulären UE als MACE erfolgte durch ein externes unabhängiges Komitee, bestehend aus erfahrenen Kardiologen. Durch das Komitee wurden diejenigen aufgetretenen UE auf Ebene der PT bewertet, die zuvor einem von 24 Ereignistypen zugeordnet werden konnten (siehe Anhang 4-G).

Neutropenie

Unter der Behandlung mit IL-17-Inhibitoren (Secukinumab und Ixekizumab) und TNF- α -Inhibitoren (Adalimumab, Infliximab, Etanercept) wurde das Auftreten von Neutropenien beobachtet (15, 16, 89, 93, 95), sodass diese als UE von besonderem Interesse ausgewertet wurden.

Die folgenden MedDRA-PT wurden a priori definiert und unabhängig vom Schweregrad zu dem UE Neutropenie zusammengefasst: Autoimmune Neutropenie, Stabkernige erniedrigt, zyklische Neutropenie, febrile Neutropenie, idiopathische Neutropenie, Neutropenie, neutropenische Infektion, neutropenische Sepsis und Neutrophilenzahl erniedrigt.

Suizidgedanken und -verhalten

Depression ist eine bekannte Komorbidität in der axSpA (97). Potenzielle neuropsychiatrische Ereignisse wurden von einem externen Komitee, bestehend aus erfahrenen Neuropsychiaterinnen und Neuropsychiatern untersucht. Das Komitee beurteilte, ob diese Ereignisse mit Suizidgedanken und -verhalten assoziiert waren. In die Analysen wurden diejenigen Ereignisse, die durch das Komitee positiv-adjudiziert beurteilt wurden (d. h. die Ergebnisse waren mit Suizidgedanken und -verhalten assoziiert), aufgenommen.

Adjudizierte wahrscheinliche und gesicherte chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Unter der Therapie mit IL-17-Inhibitoren wurden vermehrt Neuerkrankungen und Exazerbationen von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen beobachtet (16, 90). Diese wurden folglich als UE von besonderem Interesse ausgewertet.

Ein externes Bewertungskomitee bestehend aus Experten für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen beurteilt potenzielle entzündliche Darmerkrankungen und klassifiziert diese in 17 verschiedene Ereignistypen:

- Ereignistyp-Code 1 (mögliche)/2 (wahrscheinliche)/3 (gesicherte) chronisch-entzündliche Darmerkrankung - Morbus Crohn
- Ereignistyp-Code 4 (mögliche)/5 (wahrscheinliche)/6 (gesicherte) chronisch-entzündliche Darmerkrankung - Colitis ulcerosa
- Ereignistyp-Code 7 (mögliche)/8 (wahrscheinliche)/9 (gesicherte) chronisch-entzündliche Darmerkrankung – unklassifiziert
- Ereignistyp-Code 10: Symptome, die nicht mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung übereinstimmen
- Ereignistyp-Code 11 (mögliche)/12 (wahrscheinliche)/13 (gesicherte) chronisch-entzündliche Darmerkrankung - mikroskopische Colitis
- Ereignistyp-Code 14 (mögliche), 15 (wahrscheinliche), 16 (gesicherte) chronisch-entzündliche Darmerkrankung - keine weitere Differenzierung
- Ereignistyp-Code 99: Keine ausreichenden Informationen zur Adjudikation

Es erfolgt im vorliegenden Dossier eine zusammenfassende Darstellung aller adjudizierten wahrscheinlichen und gesicherten chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Ereignistyp-Code: 2, 3, 5, 6, 8, 9, 12, 13, 15, 16).

Hypersensitivität einschließlich anaphylaktischer Reaktionen

Da Hypersensitivität einschließlich anaphylaktischer Reaktionen mit der Behandlung von injizierbaren Biologika assoziiert sein kann, wurden diese Ereignisse als UE von besonderem Interesse definiert (16, 89, 90, 92-94, 98).

Zum UE „Hypersensitivität einschließlich anaphylaktischer Reaktionen“ sind protokollgemäß Ereignisse der Kategorien „anaphylaktische Reaktionen“, „Hypersensitivität“ und „Reaktionen an der Injektionsstelle“ zusammengefasst. Im vorliegenden Dossier wird die Gesamt-Inzidenz des UE „Hypersensitivität einschließlich anaphylaktischer Reaktionen“ dargestellt.

Für die Dokumentation von akuten anaphylaktischen Reaktionen am Tag der Injektion oder am Folgetag wurde der MedDRA Anaphylaxie Algorithmus verwendet. Dazu werden verschiedene PT aus der engen und der breiten Suche des SMQ „anaphylaktische Reaktionen“ den im Folgenden definierten Kategorien A, B, C und D zugeordnet (siehe Anhang 4-G).

Eine anaphylaktische Reaktion liegt gemäß dem MedDRA Anaphylaxie Algorithmus vor, wenn für eine Patientin bzw. einen Patienten am Tag der Injektion oder am darauffolgenden Tag folgende PT dokumentiert werden:

- Ein PT aus der engen Suche des SMQ „anaphylaktische Reaktionen“ (Kategorie A)
- Ein PT aus Kategorie B (obere Atemwege/respiratorisch) und ein PT aus Kategorie C (Angioödem/Urtikaria/Pruritus/Flush)
- Ein PT aus Kategorie D (kardiovaskulär/Hypotonie) und entweder ein PT aus Kategorie B (obere Atemwege/respiratorisch) oder ein PT aus Kategorie C (Angioödem/Urtikaria/ Pruritus/Flush)

Hypersensitivität wurde durch das SMQ „Hypersensibilität“ identifiziert. Alle PT in der engen Suche wurden in die Analyse eingeschlossen.

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden durch die HLT „Reaktionen an der Verabreichungsstelle ANE“ und „Reaktionen an der Injektionsstelle“ identifiziert.

Hepatotoxizität

Da eine Behandlung mit biologischen Therapeutika, insbesondere mit TNF- α -Inhibitoren, zu hepatischen Nebenwirkungen führen kann (86), wurden diese Ereignisse als UE von besonderem Interesse definiert.

Hepatische Ereignisse wurden gemäß dem Protokoll mithilfe des SMQ „Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – Umfassende Suche“ erhoben, unabhängig davon, ob die Prüferin bzw. der Prüfer die Ereignisse der Studienmedikation zuordnete. Die beiden Sub-SMQ „Neubildungen der Leber, gutartig (einschließlich Zysten und Polypen)“ sowie „Tumoren der Leber unspezifizierter Malignität“ wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Tabelle 4-16: Auswertungen zu UE

Auswertungen Woche:	BE MOBILE 1 16	BE MOBILE 2 16
Übersicht der UE		
UE (Gesamt)	X	X
SUE	X	X
UE nach Schweregrad Milde UE Moderate UE Schwere UE	X	X
UE, die zum Studienabbruch führten	X	X
UE, die zum Tod führten	X	X
UE mit $\geq 10\%$ Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm	X	X
SUE mit $\geq 5\%$ Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm	X	X
Schwere UE mit $\geq 5\%$ Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm	X	X
UE, die zum Studienabbruch führten	X	X
UE von besonderem Interesse		
Potenzielle Hy's Law Fälle	X	X
Infektionen Schwerwiegende Infektionen Pilzinfektionen Opportunistische Infektionen einschließlich Tuberkulose	X	X
Malignitäten	X	X
MACE	X	X
Neutropenie	X	X
Suizidgedanken und -verhalten	X	X
Adjudizierte wahrscheinliche und gesicherte chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	X	X
Hypersensitivität einschließlich anaphylaktischer Reaktionen	X	X
Hepatotoxizität	X	X

Patientenrelevanz

Das Auftreten von TEAE ist per Definition bereits patientenrelevant (99). Neben der zusätzlichen Symptomatik kann eine unerwünschte Arzneimittelwirkung aber auch zu einer Therapieänderung oder sogar zum Abbruch der Therapie führen, wodurch die Effektivität der Therapie gemindert werden kann. UE können außerdem zu Compliance-Problemen führen und damit die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolges verringern. Aus sozioökonomischer Sicht verursacht der zusätzliche Behandlungsbedarf außerdem weitere Kosten und einen erhöhten Bedarf an Ressourcen.

In Abhängigkeit ihrer Schwere und Häufigkeit können UE außerdem die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinträchtigen. Dies kann entweder direkt durch zusätzliche/neue Symptome oder indirekt durch ein Nachlassen des Therapieerfolges aufgrund von Compliance-Problemen oder Dosisanpassungen bedingt sein.

Validität

Die Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 wurden entsprechend der International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Leitlinien für Good Clinical Practice (GCP) durchgeführt. Die Daten zur Verträglichkeit wurden in regelmäßigen Abständen von einem unabhängigen Datenüberwachungskomitee (Data Monitoring Committee, DMC) kontrolliert. Alle UE wurden mit einem einheitlichen und international verbindlichen Vokabular (MedDRA Version 19.0) erfasst und in SOC, HLT, HLGT und PT kodiert.

4.2.5.2.3 Statistische Methoden

Im Folgenden wird die statistische Methodik der im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellten Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 dargestellt. Das methodische Vorgehen erfolgte für beide Studien analog, sofern nicht anders angegeben.

Analyse-Sets

Randomized Set (RS)

Das RS schloss alle randomisierten Patientinnen und Patienten ein. Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß ihrer randomisierten Behandlungszuteilung analysiert, unabhängig davon, welche Behandlung sie tatsächlich erhalten haben. In den Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 wurden alle Endpunkte zur Wirksamkeit und Lebensqualität basierend auf dem RS ausgewertet.

Für die Analysen des ASspiMRI-a (Berlin modification) Score und SPARCC SIJ MRI Score wurden nur Patientinnen und Patienten aus dem RS eingeschlossen, die an der MRT-Teilstudie teilgenommen haben.

Safety Set (SS)

Das SS schloss alle randomisierten Patientinnen und Patienten ein, die mindestens eine Dosis eines Prüfpräparates erhalten hatten. Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß ihrer tatsächlichen Behandlung analysiert, unabhängig von ihrer Behandlungszuteilung bei der Randomisierung. In den Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 wurden alle Endpunkte zur Verträglichkeit basierend auf dem SS ausgewertet.

Statistische Auswertung der Endpunkte

Die statistische Auswertung der Endpunkte erfolgte gemäß den Vorgaben der Studienunterlagen der Studien BE MOBILE 1 (7, 21, 22) und BE MOBILE 2 (8, 23, 24).

Erhebungszeitpunkte

Für die Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 werden die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten zu Woche 16 ausgewertet und im Dossier dargestellt. Eine Darstellung zu Woche 16 wurde gewählt, weil zu diesem Zeitpunkt alle patientenrelevanten Endpunkte in der Studie erhoben wurden und die placebokontrollierte Studienperiode zu diesem Zeitpunkt endete.

Methoden zur Ersetzung fehlender Werte

Die Imputation fehlender Daten erfolgte gemäß den Vorgaben der Studienunterlagen der Studien BE MOBILE 1 (7, 21, 22) und BE MOBILE 2 (8, 23, 24).

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend. Keine Studie hat die Einschlusskriterien für eines der Teilanwendungsgebiete erfüllt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend. Keine Studie hat die Einschlusskriterien für eines der Teilanwendungsgebiete erfüllt.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend. Keine Studie hat die Einschlusskriterien für eines der Teilanwendungsgebiete erfüllt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

Keine Studie hat die Einschlusskriterien für eines der Teilanwendungsgebiete erfüllt. Der Placebo-Kontrollarm der beiden RCT BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 umfasst einen Zeitraum von 16 Wochen. Somit ist die Studiendauer zu kurz, um einen indirekten Vergleich durchzuführen. Da es sich bei axSpA um eine chronische Erkrankung handelt, werden gemäß den Vorgaben des G-BA nur Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen berücksichtigt (17).

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z. B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-17: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
BE AGILE (AS0008)	ja	ja	abgeschlossen	Screening Periode: 28 Tage Behandlungsperiode: 48 Wo. SFU Periode 20 Wo.	<u>Placebo → Bimekizumab 160 mg bzw. 320 mg Q4W</u> Woche 0 - 12 s. c. Placebo Woche 12 - 48 s. c. 160 mg Bimekizumab Q4W oder s. c. 320 mg Bimekizumab Q4W <u>Bimekizumab 16 mg Q4W → 160 mg bzw. 320 mg Q4W</u> Woche 0 - 12 s. c. 16 mg Bimekizumab Q4W Woche 12 - 48 s. c. 160 mg Bimekizumab Q4W oder s. c. 320 mg Bimekizumab Q4W <u>Bimekizumab 64 mg Q4W → 160 mg bzw. 320 mg Q4W</u> Woche 0 - 12 s. c. 64 mg Bimekizumab Q4W Woche 12 - 48 s. c. 160 mg Bimekizumab Q4W oder s. c. 320 mg Bimekizumab Q4W <u>Bimekizumab 160 mg Q4W</u> Woche 0 - 48 s. c. 160 mg Bimekizumab Q4W

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					<u>Bimekizumab 320 mg Q4W</u> Woche 0 - 48 s. c. 320 mg Bimekizumab Q4W
BE MOBILE 1 (AS0010)	ja	ja	abgeschlossen	Screening Periode: 2 - 5 Wo. Behandlungsperiode: 52 Wo. SFU Periode 20 Wo.	<u>Bimekizumab 160 mg Q4W</u> Woche 0 - 52: s. c. 160 mg Bimekizumab Q4W <u>Placebo → Bimekizumab 160 mg Q4W</u> Woche 0 - 16: s. c. Placebo Woche 16 - 52: s. c. 160 mg Bimekizumab Q4W
BE MOBILE 2 (AS0011)	ja	ja	abgeschlossen	Screening Periode: 2 - 5 Wo. Behandlungsperiode: 52 Wo. SFU Periode 20 Wo.	<u>Bimekizumab 160 mg Q4W</u> Woche 0 - 52: s. c. 160 mg Bimekizumab Q4W <u>Placebo → Bimekizumab 160 mg Q4W</u> Woche 0 - 16: s. c. Placebo Woche 16 - 52: s. c. 160 mg Bimekizumab Q4W

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
AS0013	ja	ja	abgeschlossen	Screening Periode: 2 - 4 Wo. Behandlungsperiode: 48 Wo. SFU Periode 20 Wo.	<u>Bimekizumab 160 mg Q2W → 320 mg Q4W</u> Woche 0 - 10: s. c. 160 mg Bimekizumab Q2W Woche 12 - 44: s. c. 320 mg Bimekizumab Q4W <u>Certolizumab Pegol 400 mg Q2W → 200 mg Q2W → 400 mg Q4W</u> Woche 0, 2 und 4: s. c. 400 mg Certolizumab Pegol Q2W Woche 6 - 10: s. c. 200 mg Certolizumab Pegol Q2W Woche 12 - 44: s. c. 400 mg Certolizumab Pegol Q4W

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-17 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 17.04.2023

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-17 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-18: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie			
	Teil-AWG A1	Teil-AWG A2	Teil-AWG B1	Teil-AWG B2
BE AGILE (AS0008)	Die in die Studie eingeschlossene Population entspricht nicht dem vom G-BA definierten Teil-AWG.		Die Vergleichstherapie bis Woche 12 (Placebo) entspricht nicht der zVT. Ab Woche 12 erhielten alle Patientinnen und Patienten Bimekizumab, somit gab es keine Vergleichstherapie, die der zVT entspricht.	
BE MOBILE 1 (AS0010)	Die Vergleichstherapie (Placebo) entspricht nicht der zVT.		Die in die Studie eingeschlossene Population entspricht nicht dem vom G-BA definierten Teil-AWG.	
BE MOBILE 2 (AS0011)	Die in die Studie eingeschlossene Population entspricht nicht dem vom G-BA definierten Teil-AWG.		Die Vergleichstherapie (Placebo) entspricht nicht der zVT.	
AS0013	Die in die Studie eingeschlossene Population entspricht nicht dem vom G-BA definierten Teil-AWG.		Die Studiendauer entspricht nicht der vom G-BA vorgeschriebenen Dauer von mindestens 24 Wochen bei chronischen Erkrankungen.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

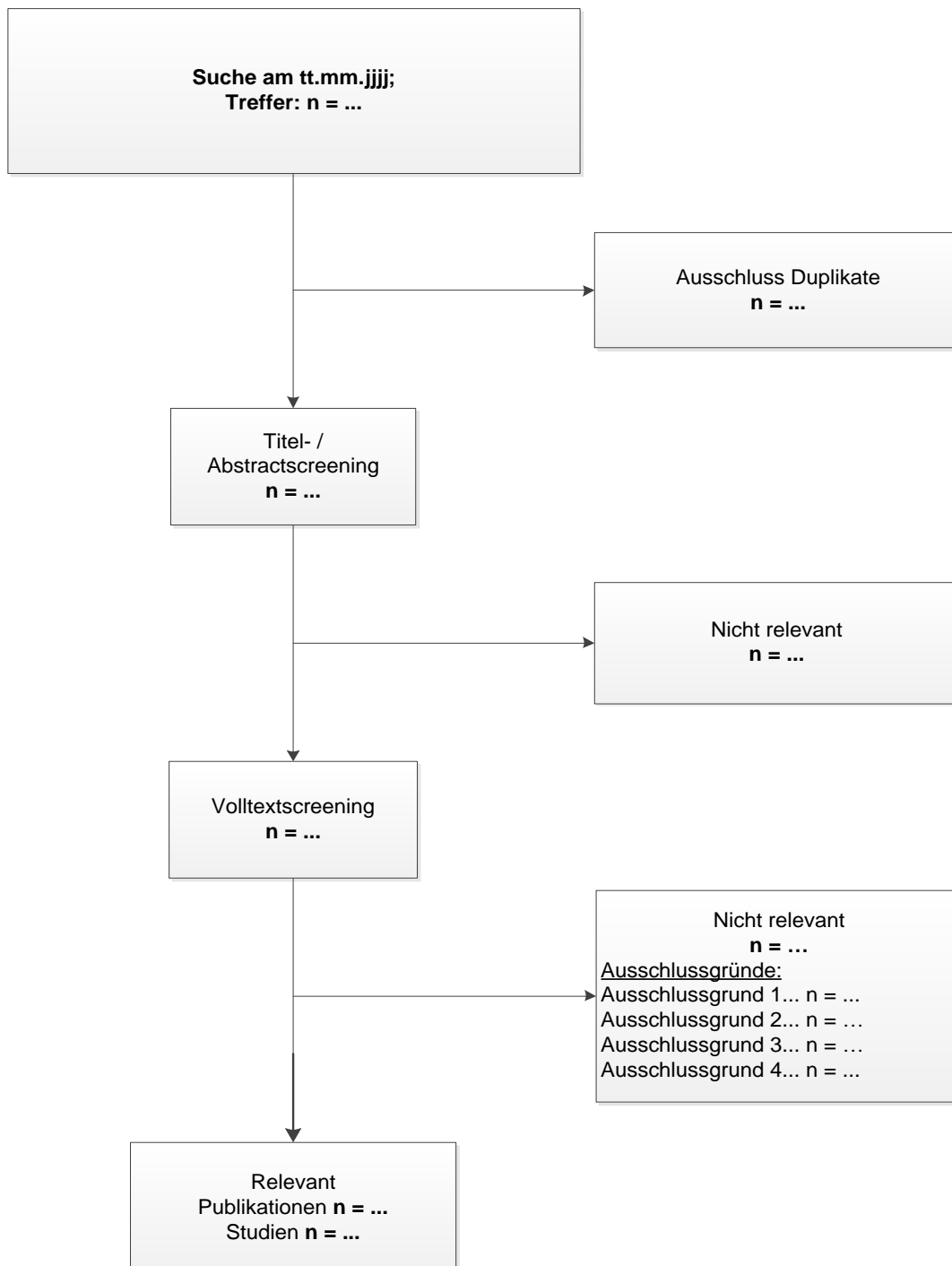


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

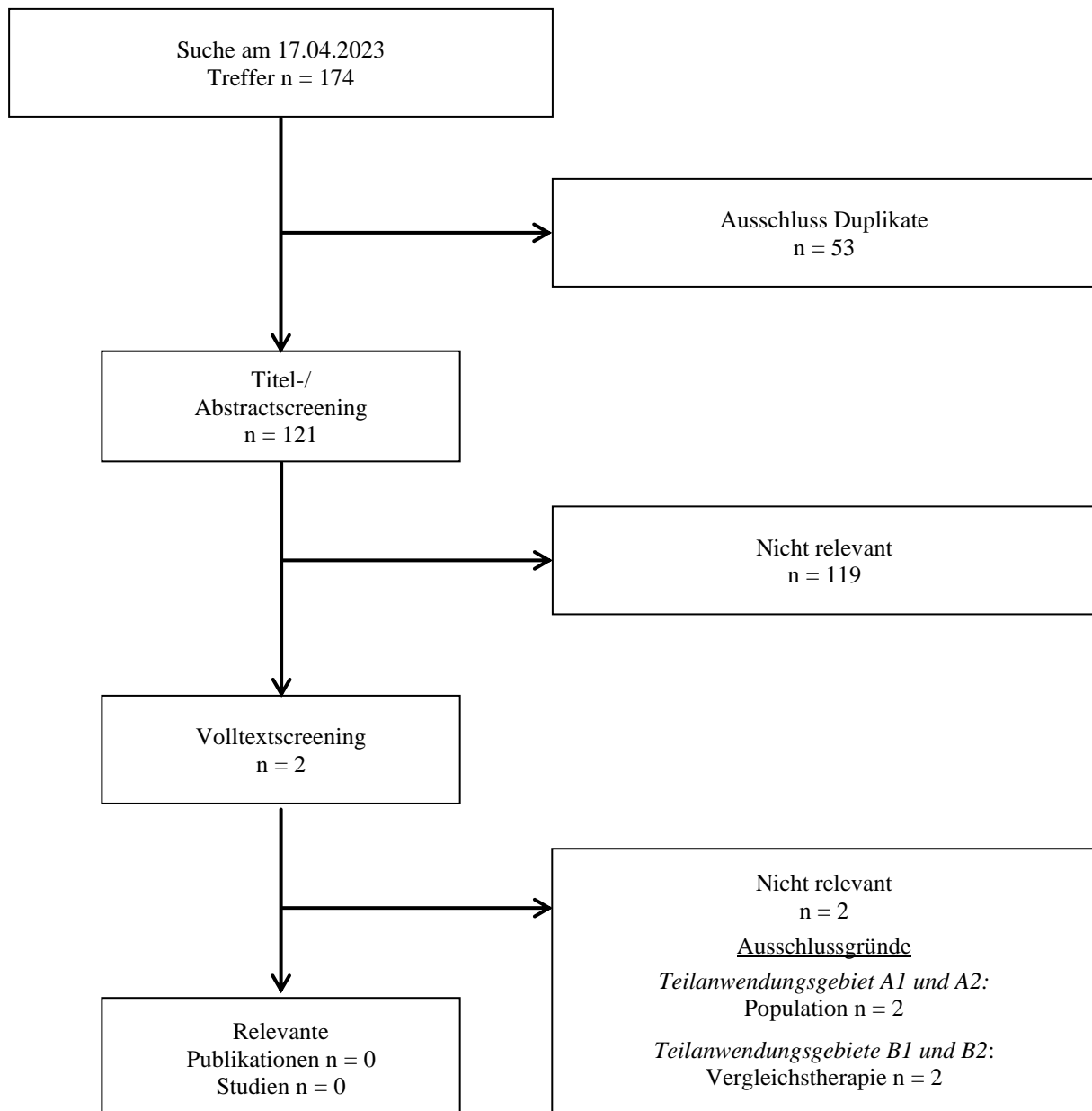


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 17.04.2023. Die Suche in MEDLINE und EMBASE sowie in Cochrane Central Register of Controlled Trials ergab insgesamt 174 Treffer, davon waren 53 Duplikate. Von den verbleibenden 121 Treffern wurden Titel und Abstract gemäß den in Tabelle 4-1 genannten Ein- und Ausschlusskriterien gescreent. 119 Treffer wurden als nicht relevant ausgeschlossen. Nach der Volltext-sichtung wurden zwei weitere Publikationen ebenfalls ausgeschlossen (siehe Abbildung 4-3 und Anhang 4-C). Für keines der Teilanwendungsgebiete wurde eine Publikation bzw. eine Studie als relevant eingestuft.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-17) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-19: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Für keines der Teilanwendungsgebiete wurde gemäß den in Tabelle 4-1 genannten Ein- und Ausschlusskriterien eine relevante Studie in der Studienregister-/Studienergebnisdatenbank-recherche identifiziert. Die ausgeschlossenen Studien sind unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D gelistet.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-19 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 17.04.2023

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-17) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-20: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
In der Suche auf der Internetseite des G-BA wurden keine relevanten Studien identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-20 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 17.04.2023

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-21: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
In den Recherchen wurden keine relevanten Studien identifiziert.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
In den Recherchen wurden keine relevanten Studien identifiziert.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

Für alle Teilanwendungsgebiete wurden gemäß den in Tabelle 4-1 genannten Ein- und Ausschlusskriterien keine relevanten Studien in den Recherchen identifiziert.

Im Nachfolgenden wird für das Teilanwendungsgebiet A die Studie BE MOBILE 1 und für das Teilanwendungsgebiet B die Studie BE MOBILE 2 ergänzend dargestellt. Die Studien sind in Tabelle 4-22 gelistet.

Tabelle 4-22: Ergänzend dargestellter Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^a (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^b (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
BE MO-BILE 1	ja	ja	nein	ja (7)	<u>ClinicalTrials.gov</u> : NCT03928704 (100) <u>EU-CTR</u> : 2017-003064-13 (101) <u>ICTRP Search Portal</u> ^d : NCT03928704 (102) EUCTR2017-003064-13-FR (103) EUCTR2017-003064-13-DE (104)	ja (9)
BE MO-BILE 2	ja	ja	nein	ja (8)	<u>ClinicalTrials.gov</u> : NCT03928743 (105) <u>EU-CTR</u> : 2017-003065-95 (106) <u>ICTRP Search Portal</u> ^d : NCT03928743(107) EUCTR2017-003065-95-DE (108)	ja (9)
Die gelisteten Studien werden ergänzend in Modul 4D dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. c: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. d: Zu den Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 liegen jeweils mehrere Registereinträge im Suchportal der WHO (ICTRP Search Portal) vor.						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Im vorliegenden Dossier werden aus Gründen der Transparenz die doppelblinde, placebokontrollierte Periode der Studie BE MOBILE 1 für das Teilanwendungsgebiet A und der BE MOBILE 2 für das Teilanwendungsgebiet B als beste verfügbare Evidenz ergänzend dargestellt. Die Charakterisierung der Studien und die durchgeführten Interventionen sind in Tabelle 4-23 und Tabelle 4-24 aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-23: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durch- führung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
BE MOBILE 1	RCT, doppelblind, placebo- kontrolliert, Phase III, parallel, multizentrisch	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, nachgewiesen durch erhöhtes CRP und/oder MRT, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben. - aktive nr-axSpA gemäß ASAS-Klassifizierungs- kriterien mit: BASDAI ≥ 4 und Wirbelsäulenschmerz ≥ 4 - keine röntgenologische Entzündung der Iliosakralgelenke gemäß der modifizierten New- York-Kriterien	<u>Bimekizumab Q4W</u> (n = 128) 160 mg s. c. Q4W bis Wo. 52 <u>Placebo/Bimekizumab Q4W</u> (n = 126) Placebo s. c. Q4W bis Wo. 16 ab Wo. 16 bis 52 Bimekizumab 160 mg s. c. Q4W	<u>Woche 0 bis 16</u> Doppelblinde, placebokontrollierte Periode <u>Ab Woche 16 bis 52</u> Erhaltungsperiode ohne Kontrollarm (Interimsanalyse 1 und 2: Nachdem alle Patientinnen und Patienten die Visite zu Woche 24 bzw. 52 abgeschlossen hatten) <u>Ab Woche 52 bis 20 Wo. nach der letzten Studienmedikation</u> SFU Periode (Finale Analyse oder Aufnahme in Extensions-Studie)	83 Studien- zentren in 14 Ländern aufgeteilt in vier Regionen <u>Region 1</u> Nordamerika: USA <u>Region 2</u> Westeuropa: Belgien, Frankreich, Deutschland, Niederlande, Spanien, Groß- britannien <u>Region 3</u> Osteuropa: Bulgarien, Tschechien, Ungarn, Polen <u>Region 4</u> Asien: China, Japan, Türkei	Primär ASAS 40 Ansprechen zu Wo. 16 Patientenrelevant sekundär Wirksamkeit: - ASAS 40 Ansprechen zu Wo. 16 in TNF-α naiven Patientinnen und Patienten - Änderung des BASDAI zu Baseline zu Wo. 16 - ASAS 20 Ansprechen zu Wo. 16 - ASAS ≤ 2 (Partielle Remission, PR) zu Wo. 16 - Verbesserung des ASDAS um ≥ 2 Punkte (Major Improvement, MI) - ASAS 5/6 Ansprechen zu Wo. 16 - Änderung des BASFI zu Baseline zu Wo. 16 - Änderung des nächtlichen Wirbelsäulenschmerzes (NRS) zu Baseline zu Wo. 16

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
					Tatsächliche Studiendauer: 04/2019 - 10/2022	<ul style="list-style-type: none"> - Änderung des ASQoL zu Baseline zu Wo. 16 - Änderung der SF-36 PCS zu Baseline zu Wo. 16 - Änderung des BASMI zu Baseline zu Wo. 16 - Änderung des MASES Index zu Baseline zu Wo. 16 bei Patientinnen und Patienten mit Enthesitis zu Baseline - MASES Index = 0 zu Wo. 16 bei Patientinnen und Patienten mit Enthesitis zu Baseline
BE MOBILE 2	RCT, doppelblind, placebo-kontrolliert, Phase III, parallel, multizentrisch	<p>Erwachsene mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben</p> <p>- aktive AS mit röntgenologischen Nachweis gemäß der modifizierten New-York-Kriterien sowie BASDAI ≥ 4 und Wirbelsäulenschmerz ≥ 4</p>	<p><u>Bimekizumab Q4W</u> (n = 221) 160 mg s. c. Q4W bis Wo. 52</p> <p><u>Placebo/Bimekizumab Q4W</u> (n = 111) Placebo s. c. Q4W bis ab Wo. 16 bis 52 Bimekizumab 160 mg s. c. Q4W</p>	<p><u>Woche 0 bis 16</u> Doppelblinde, placebokontrollierte Periode</p> <p><u>Ab Woche 16 bis 52</u> Erhaltungsperiode ohne Kontrollarm (Interimsanalyse 1 und 2: Nachdem alle Patientinnen und Patienten die Visite zu Woche 24 bzw.</p>	<p>83 Studienzentren in 14 Ländern aufgeteilt in vier Regionen</p> <p><u>Region 1</u> Nordamerika: USA</p> <p><u>Region 2</u> Westeuropa: Belgien, Frankreich, Deutschland, Niederlande,</p>	<p>Primär ASAS 40 Ansprechen zu Wo. 16</p> <p>Patientenrelevant sekundär Wirksamkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ASAS 40 Ansprechen zu Wo. 16 in TNF-α naiven Patientinnen und Patienten - ASAS 20 Ansprechen zu Wo. 16 - Änderung des BASDAI zu Baseline zu Wo. 16

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/ einfach, verblindet/offen, parallel/cross- over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durch- führung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				52 abgeschlossen hatten) <u>Ab Woche 52 bis 20 Wo. nach der letzten Studienmedikation</u> SFU Periode (Finale Analyse oder Aufnahme in Extensions-Studie)	Spanien, Groß- britannien <u>Region 3</u> Osteuropa: Bulgarien, Tschechien, Ungarn, Polen <u>Region 4</u> Asien: China, Japan, Türkei Tatsächliche Studiendauer: 04/2019 - 09/2022	<ul style="list-style-type: none"> - ASAS ≤ 2 (Partielle Remission, PR) zu Wo. 16 - Verbesserung des ASDAS um ≥ 2 Punkte (Major Improvement, MI) - ASAS 5/6 Ansprechen zu Wo. 16 - Änderung des BASFI zu Baseline zu Wo. 16 - Änderung des nächtlichen Wirbelsäulenschmerzes (NRS) zu Baseline zu Wo. 16 - Änderung des ASQoL zu Baseline zu Wo. 16 - Änderung der SF-36 PCS zu Baseline zu Wo. 16 - Änderung des BASMI zu Baseline zu Wo. 16 - Änderung des MASES Index zu Baseline zu Wo. 16 bei Patientinnen und Patienten mit Enthesitis zu Baseline - MASES Index = 0 zu Wo. 16 bei Patientinnen und Patienten mit Enthesitis zu Baseline

Tabelle 4-24: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Bimekizumab Q4W	Placebo Q4W
BE MOBILE 1	Doppelblinde, placebokontrollierte Periode (Woche 0 bis Woche 16)	
	Q4W (Baseline und Woche 4, 8 und 12) eine Injektion s. c. 160 mg Bimekizumab	Q4W (Baseline und Woche 4, 8 und 12) eine Injektion s. c. Placebo
BE MOBILE 2	Doppelblinde, placebokontrollierte Periode (Woche 0 bis Woche 16)	
	Q4W (Baseline und Woche 4, 8 und 12) eine Injektion s. c. 160 mg Bimekizumab	Q4W (Baseline und Woche 4, 8 und 12) eine Injektion s. c. Placebo
Quelle: (7, 8, 22, 24)		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d. h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Die axSpA-Population wurde im vorliegenden Dossier in die nr-axSpA (Teilanwendungsgebiet A) und in die AS (Teilanwendungsgebiet B) aufgeteilt.

Das Teilanwendungsgebiet A unterteilt sich in Erwachsene mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben (Teilanwendungsgebiet A1) oder die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Teilanwendungsgebiet A2). Für das Teilanwendungsgebiet A wird nachfolgend die placebokontrollierte Studie BE MOBILE 1 ergänzend dargestellt, in die sowohl Patientinnen und Patienten für Teilanwendungsgebiet A1 und A2 eingeschlossen wurden.

Das Teilanwendungsgebiet B unterteilt sich in Erwachsene mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (Teilanwendungsgebiet B1) oder die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Teilanwendungsgebiete B2). Für das Teilanwendungsgebiet B wird nachfolgend die placebokontrollierte Studie BE MOBILE 2 ergänzend dargestellt, in die sowohl Patientinnen und Patienten für Teilanwendungsgebiet B1 und B2 eingeschlossen wurden.

Studiendesign der BE MOBILE 1 – nr-axSpA (Teilanwendungsgebiet A)

Die Studie BE MOBILE 1 ist eine randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie, in der die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Bimekizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver nr-axSpA im Vergleich zu Placebo untersucht wurde.

Es wurden erwachsene Patientinnen und Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren eingeschlossen, die gemäß den folgenden Kriterien eine nr-axSpA aufwiesen: Die Patientinnen und Patienten mussten gemäß der ASAS-Klassifizierungskriterien an einer axSpA erkrankt sein, wobei der entzündliche Rückenschmerz zur Screening-Visite bereits mindestens drei Monate andauern musste und das Alter bei Auftritt der ersten Symptome unter 45 Jahren liegen musste. Außerdem durften die Patientinnen und Patienten keine Entzündung der Iliosakralgelenke gemäß der modifizierten New-York-Kriterien aufzeigen.

Es wurden nur Patientinnen und Patienten mit aktiver Erkrankung, die zu Screening und zu Baseline einen BASDAI ≥ 4 und Wirbelsäulenschmerz (BASDAI Frage 2) ≥ 4 auf einer NRS von 0 bis 10 hatten, in die Studie eingeschlossen. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten objektive Anzeichen einer Entzündung, nachgewiesen durch erhöhtes CRP (≥ 6 mg/l) und/oder MRT, aufweisen. Falls das MRT negativ ausgefallen war, mussten die Patientinnen und Patienten erhöhtes CRP (≥ 6 mg/l) aufweisen und Humanes Leukozytenantigen (Human Leukocyte Antigen, HLA)-B27 positiv sein zu Screening. Die Patientinnen und Patienten mussten zuvor unzureichend auf Therapien mit zwei verschiedenen NSAR angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit gegenüber diesen haben. Eine vorherige Therapie mit einem TNF- α -Inhibitor oder bis zu zwei anderen bDMARD außer IL-17-Inhibitoren war erlaubt, wenn die Patientinnen und Patienten zuvor unzureichend darauf angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit gegenüber diesen Therapien vorlag.

In der Studie BE MOBILE 1 wurden 254 Patientinnen und Patienten in einem Verhältnis von 1:1 in die folgenden zwei Behandlungsarme stratifiziert: Bimekizumab alle vier Wochen (Q4W) (n = 128) und Placebo Q4W (n = 126). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Region und dem Vorhandensein einer Entzündung der Iliosakralgelenke im MRT und erhöhtem CRP-Level.

Die Studie BE MOBILE 1 war unterteilt in eine doppelblinde, placebokontrollierte Periode (16 Wochen), gefolgt von einer Erhaltungsperiode (Woche 16 bis 52) (Abbildung 4-5).

Nach 16 Wochen sind 116 Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm planmäßig auf eine Therapie mit Bimekizumab 160 mg Q4W umgestiegen.

Patientinnen und Patientinnen, die im Anschluss an die Studie BE MOBILE 1 an der OL-Extensionsstudie teilnahmen, gingen direkt nach der letzten Studienvisite der Behandlungsperiode in diese über. Für Patientinnen und Patienten, die nicht an der OL-Extensionsstudie teilnahmen oder die Studie vorzeitig beendeten, endete die Studie mit der SFU-Visite 20 Wochen nach der letzten Verabreichung des Prüfpräparates. Patientinnen und Patienten, die die Studie vorzeitig beendeten, mussten zu einer Early Termination (ET) Visite erscheinen.

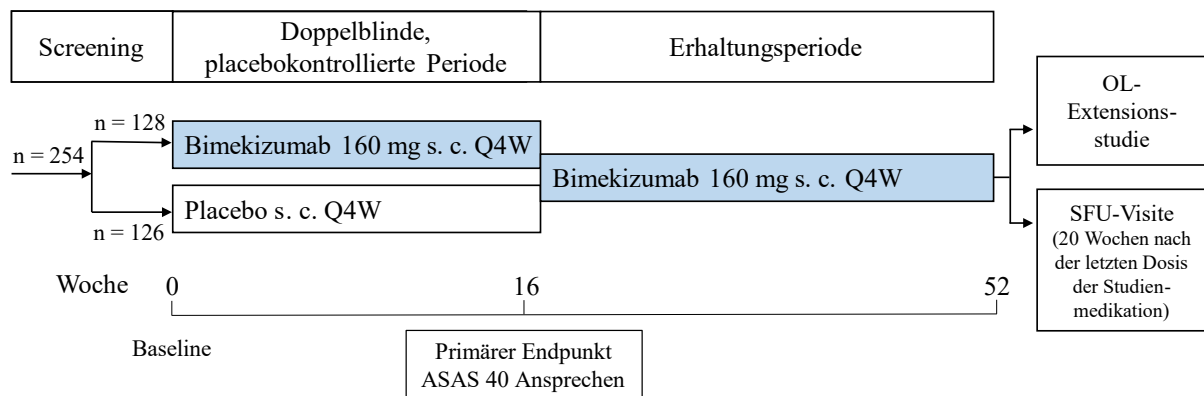


Abbildung 4-4: Studiendesign der Studie BE MOBILE 1

Der primäre Endpunkt der Studie war das ASAS 40 Ansprechen zu Woche 16. Außerdem wurden sekundäre Endpunkte zur Krankheitsaktivität und -symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zur Verträglichkeit ausgewertet.

Es wurden zwei Interimsanalysen durchgeführt. Interimsanalyse 1 wurde zu Woche 24 durchgeführt, um basierend auf den Daten einen Zulassungsantrag zu erstellen. Interimsanalyse 2 wurde zu Woche 52 nach Abschluss der Erhaltungsperiode durchgeführt, um die langfristige Wirksamkeit und Verträglichkeit von Bimekizumab nachzuweisen und den Zulassungsantrag zu ergänzen. Für alle Patientinnen und Patienten, die nicht für die OL-Extensionsstudie in Frage kamen, wurde eine finale Analyse nach Abschluss der SFU-Visite durchgeführt.

Patientinnen und Patienten, die eine etablierte Therapie mit NSARs/Cyclooxygenase (COX)-2 Inhibitoren oder Analgetika (einschließlich leichter Opioide) zur Behandlung von axSpA-Symptomen erhalten haben, durften diese fortführen, wenn die Dosis seit mindestens 14 Tagen vor Baseline stabil war. Orale Kortikosteroide durften bei einer mittleren Tagesdosis ≤ 10 mg/Tag Prednison oder ähnliches für mindestens 14 Tage vor Baseline weiter eingenommen werden. Die Einnahme von Methotrexat ≤ 25 mg/Woche oder Leflunomid ≤ 20 mg/Woche wurde fortgesetzt, wenn die Medikation bereits zwölf Wochen vor Baseline startete und die Dosis für mindestens acht Wochen vor der Randomisierung stabil war. Die Medikation mit Sulfasalazin (bis zu 3 g/Tag bzw. 4 g/Tag abhängig vom lokalen Versorgungsstandard), Hydroxychloroquin (bis zu 400 mg/Tag) oder Apremilast (bis zu 60 mg/Tag) durften fortgesetzt werden, wenn die Therapie mindestens acht Wochen vor Baseline gestartet wurde und die Dosis für mindestens vier Wochen vor der Randomisierung stabil war.

Charakterisierung der Population der Studie BE MOBILE 1

Die demographischen Daten sowie die Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität wurden anhand des RS der Studie BE MOBILE 1 analysiert. Eine Ausnahme stellen die Analysen des ASspiMRI-a (Berlin modification) Scores und des SPARCC SIJ MRI Scores dar, welche nur für Patientinnen und Patienten der MRT-Teilstudie durchgeführt wurden. Die Verträglichkeit wurde anhand des SS ausgewertet (Tabelle 4-25). Gemäß den Einschlusskriterien der Studie BE MOBILE 1 fallen alle Patientinnen und Patienten der Studie in die zu untersuchende Population des Teilanwendungsgebiets A, welche Erwachsene mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die unzureichend auf NSAR angesprochen haben (Teilanwendungsgebiet A1) oder die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Teilanwendungsgebiet A2), umfasst.

Tabelle 4-25 Charakterisierung der Analysesets – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BE MOBILE 1)

Analysedatensatz	Bimekizumab n = 128	Placebo n = 126
RS, n (%)	128 (100)	126 (100)
SS ^a , n (%)	128 (100)	126 (100)
a: Dieses Set schließt alle randomisierten Patientinnen und Patienten ein, die während der Behandlungsperiode mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.		
Quelle: (7)		

Die demographischen und erkrankungsbezogenen Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Studie BE MOBILE 1 sind in Tabelle 4-26 und Tabelle 4-27 dargestellt.

Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulation (Demographie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BE MOBILE 1 – SS)

Merkmal	Bimekizumab n = 128	Placebo n = 126
Alter in Jahren		
n	128	126
Mittelwert (SD)	39,5 (11,1)	39,4 (11,8)
Median (Min; Max)	39,0 (19; 67)	38,5 (18; 76)
Alter, n (%)		
< 45 Jahre	86 (67,2)	87 (69,0)
≥ 45 Jahre	42 (32,8)	39 (31,0)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	73 (57,0)	65 (51,6)
Weiblich	55 (43,0)	61 (48,4)
Gewicht in kg		
n	128	126
Mittelwert (SD)	80,19 (18,20)	81,64 (17,36)
Median (Min; Max)	79,15 (43,0; 122,6)	81,30 (41,2; 127,1)
Gewicht, n (%)		
≤ 100 kg	108 (84,4)	109 (86,5)
> 100 kg	20 (15,6)	17 (13,5)
Körpergröße in cm		
n	128	126
Mittelwert (SD)	171,69 (9,52)	171,83 (11,03)
Median (Min; Max)	170,25 (152,0; 195,0)	172,00 (135,0; 196,0)
BMI in kg/m²		
n	128	126
Mittelwert (SD)	27,20 (6,04)	27,65 (5,54)
Median (Min; Max)	26,38 (17,5; 46,3)	26,99 (17,3; 41,2)
BMI, n (%)		
< 18,5 kg/m ²	3 (2,3)	1 (0,8)
18,5 - < 25 kg/m ²	53 (41,4)	45 (35,7)
25 - < 30 kg/m ²	40 (31,3)	41 (32,5)
≥ 30 kg/m ²	32 (25,0)	39 (31,0)

Merkmal	Bimekizumab n = 128	Placebo n = 126
Ethnische Herkunft, n (%)		
Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0	0
Asiatisch	15 (11,7)	13 (10,3)
Schwarz	2 (1,6)	1 (0,8)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer Pazifikstaaten	0	0
Weiß	109 (85,2)	110 (87,3)
Andere/gemischt	1 (0,8)	1 (0,8)
Fehlend	1 (0,8)	1 (0,8)
Geografische Regionen^a, n (%)		
Nordamerika	9 (7,0)	9 (7,1)
Westeuropa	31 (24,2)	33 (26,2)
Osteuropa	73 (57,0)	71 (56,3)
Asien	15 (11,7)	13 (10,3)
a: Die Türkei ist der Region Asien zugeordnet. Quelle: (7)		

Tabelle 4-27: Charakterisierung der Studienpopulation (Erkrankungsbezogene Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BE MOBILE 1 – SS)

Merkmal	Bimekizumab n = 128	Placebo n = 126
Zeit seit dem ersten Auftritt der axSpA-Symptome in Jahren		
n	128	126
Mittelwert (SD)	9,08 (8,72)	8,96 (8,98)
Median (Min; Max)	5,57 (0,4; 38,0)	5,42 (0,4; 45,1)
Modifizierte New-York Kriterien (klinisch und radiologisch)^a, n (%)		
Klinisches Kriterium a	128 (100)	125 (99,2)
Klinisches Kriterium b	94 (73,4)	81 (64,3)
Klinisches Kriterium c	46 (35,9)	51 (40,5)
Radiologisches Kriterium	0	0
MRT^b-/CRP-Status		
MRT-positiv, CRP positiv (≥ 6 mg/l)	39 (30,5)	39 (31,0)
MRT-positiv, CRP negativ (< 6 mg/l)	53 (41,4)	56 (44,4)
MRT negativ, CRP positiv (≥ 6 mg/l)	36 (28,1)	31 (24,6)

Merkmal	Bimekizumab n = 128	Placebo n = 126
HLA-B27, n (%)		
Positiv	103 (80,5)	94 (74,6)
Negativ	25 (19,5)	32 (25,4)
Vorherige bDMARD-Therapie^e, n (%)		
Ja	12 (9,4)	16 (12,7)
Nein	116 (90,6)	110 (87,3)
Vorherige anti-TNF-Therapie, n (%)		
Ja	10 (7,8)	17 ^d (13,5)
Nein	118 (92,2)	109 (86,5)
Vorherige bDMARD-Therapie außer TNF-Inhibitor, n (%)		
Ja	2 (1,6)	2 (1,6)
Nein	126 (98,4)	124 (98,4)
NSAR-Therapie zu Baseline, n (%)		
Ja	96 (75,0)	93 (73,8)
Nein	32 (25,0)	33 (26,2)
Anzahl NSAR-Therapien zu Baseline, n (%)		
0	32 (25,0)	33 (26,2)
1	93 (72,7)	91 (72,2)
2	3 (2,3)	2 (1,6)
≥ 3	0	0
csDMARD-Therapie zu Baseline, n (%)		
Ja	29 (22,7)	32 (25,4)
Nein	99 (77,3)	94 (74,6)
Art der csDMARD-Therapie, n (%)		
Methotrexat	12 (9,4)	9 (7,1)
Sulfasalazin	14 (10,9)	19 (15,1)
Hydrochloroquin	1 (0,8)	1 (0,8)
Apremilast	0	0
Leflunomid	0	2 (1,6)
Andere ^e	2 (1,6)	1 (0,8)
Orale Kortikosteroidtherapie zu Baseline, n (%)		
Ja	7 (5,5)	14 (11,1)
Nein	121 (94,5)	112 (88,9)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Merkmal	Bimekizumab n = 128	Placebo n = 126
Analgetika-/Opioid-Therapie zu Baseline, n (%)		
Ja	19 (14,8)	23 (18,3)
Nein	109 (85,2)	103 (81,7)
Baseline PGADA		
n	128	126
Mittelwert (SD)	7,1 (1,9)	6,9 (1,9)
Median (Min; Max)	7,0 (0; 10)	7,0 (0; 10)
Baseline totaler Wirbelsäulenschmerz (NRS)		
n	128	126
Mittelwert (SD)	7,3 (1,5)	7,1 (1,6)
Median (Min; Max)	7,0 (2; 10)	7,0 (2; 10)
Baseline BASFI		
n	128	126
Mittelwert (SD)	5,54 (2,19)	5,33 (2,34)
Median (Min; Max)	5,65 (0,0; 9,1)	5,60 (0,0; 8,9)
Baseline BASDAI – Mittelwert der Fragen 5 und 6 (Morgensteifigkeit)		
n	128	126
Mittelwert (SD)	6,96 (1,75)	6,88 (1,59)
Median (Min; Max)	7,00 (1,5; 10,0)	7,00 (2,0; 10,0)
Baseline BASDAI - Gesamtscore		
n	128	126
Mittelwert (SD)	6,93 (1,24)	6,67 (1,30)
Median (Min; Max)	7,05 (4,1; 9,2)	6,60 (4,1; 9,6)
Baseline BASDAI – Frage 2 (Wirbelsäulenschmerz)		
n	128	126
Mittelwert (SD)	7,6 (1,4)	7,4 (1,4)
Median (Min; Max)	8,0 (4; 10)	7,0 (4; 10)
Baseline hs-CRP in mg/l		
n	128	126
Geometrisches Mittel (GeoCV%)	4,635 (297,7)	4,985 (230,5)
Median (Min; Max)	6,080 (0,05; 79,06)	6,510 (0,13; 56,14)
Baseline hs-CRP, n (%)		
≤ ULN (5 mg/l)	58 (45,3)	55 (43,7)
> ULN (5 mg/l)	70 (54,7)	71 (56,3))

Merkmal	Bimekizumab n = 128	Placebo n = 126
Baseline hs-CRP, n (%)		
Negativ (< 6 mg/l)	62 (48,4)	59 (46,8)
Positiv (≥ 6 mg/l)	66 (51,6)	67 (53,2)
Baseline ASDAS-CRP		
n	128	126
Mittelwert (SD)	3,7490 (0,7575)	3,6771 (0,7138)
Median (Min; Max)	3,7222 (1,992; 5,513)	3,6239 (1,959; 5,290)
Baseline ASDAS-CRP, n (%)		
< 1,3 (inaktive Erkrankung)	0	0
≥ 1,3 - < 2,1 (geringe Krankheitsaktivität)	1 (0,8)	3 (2,4)
≥ 2,1 - ≤ 3,5 (hohe Krankheitsaktivität)	53 (41,4)	49 (38,9)
> 3,5 (sehr hohe Krankheitsaktivität)	74 (57,8)	74 (58,7)
<p>a: Die klinischen Kriterien sind wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> a: Chronisch tiefsitzender Rückenschmerz mit Morgensteifigkeit für mehr als 3 Monate der sich durch Bewegung bessert b: Bewegungseinschränkung der Lendenwirbelsäule in sagittaler und frontaler Ebene c: eingeschränkte Thoraxexkursion (in Relation alters- und geschlechtsabhängiger Normwerte) <p>Das radiologische Kriterium ist definiert als Entzündung der Iliosakralgelenke, beidseitig mindestens Grad 2 oder einseitig Grad 3 - 4.</p> <p>b: Die Beurteilung der Entzündung der Iliosakralgelenke mittels MRT (positiv oder negativ) erfolgt gemäß der ASAS/OMERACT-Definition</p> <p>c: Patientinnen und Patienten mit mehreren vorherigen bDMARD-Therapien wurden nur einfach gezählt.</p> <p>d: Ein Patient bzw. eine Patientin mit vorheriger anti-TNF-Therapie wurde versehentlich nicht unter den Patientinnen und Patienten mit vorheriger bDMARD-Therapie erfasst.</p> <p>e: Die Kategorie „Andere“ umfasst Kombinationen aus den genannten csDMARD.</p> <p>Quelle: (7)</p>		

Die demographischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten des Teilanwendungsgebiets A waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar mit der Ausnahme leichter Abweichungen in der Geschlechterverteilung (Tabelle 4-26). Im Bimekizumab-Arm lag der Anteil der Männer leicht über dem der Frauen (57 % bzw. 43 %), während die Anteile im Placebo-Arm ausgeglichen waren (52 % bzw. 48 %). In beiden Behandlungsgruppen lag der Mittelwert des Alters bei 40 bzw. 39 Jahren. Die Patientinnen und Patienten wogen im Durchschnitt 80 kg bzw. 82 kg zu Studienbeginn, wobei 16 % bzw. 14 % ein Gewicht über 100 kg aufwiesen. Der Mittelwert des Body Mass Index (BMI) war in beiden Gruppen vergleichbar (27 kg/m² bzw. 28 kg/m²). Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten war weiß (85 % bzw. 87 %) und stammte aus Ost- oder Westeuropa (> 80 %). Ein geringer Anteil kam aus Asien (12 % bzw. 10 %) und Nordamerika (7 %).

Die erkrankungsbezogenen Charakteristika der Patientinnen und Patienten des Teilanwendungsgebiets A waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Tabelle 4-27). Die mittlere Zeit seit dem ersten Auftritt der axSpaA-Symptome betrug 9 Jahre und auch die Krankheitsausprägung gemäß der modifizierten New-York Kriterien war vergleichbar. In beiden Behandlungsgruppen zeigte die Mehrheit der Patientinnen und Patienten einen MRT-positiven/CRP-negativen-Status (41 % bzw. 44 %), gefolgt von einem MRT-positiven/CRP-positiven-Status (31 %) und MRT-negativen/CRP-positiven-Status (28 % bzw. 25 %). 81 % bzw. 75 % der Patientinnen und Patienten waren positiv für HLA-B27, einem genetischen Marker für axSpA.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit vorheriger bDMARD-Therapie (9 % bzw. 13 %), war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, wobei 8 % bzw. 14 % eine vorherige anti-TNF-Therapie erhielten. Die häufigste Begleitmedikation zu Baseline war eine NSAR-Therapie, die 75 % bzw. 74 % der Patientinnen und Patienten erhielten. Der Anteil weiterer Begleitmedikationen war zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen und lag für konventionelle synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (conventional synthetic Disease Modifying Antirheumatic Drug, csDMARD) bei 23 % bzw. 25 %, orale Kortikosteroidtherapien bei 6 % bzw. 11 % und Analgetika-/Opioid-Therapien bei 15 % bzw. 18 %.

Zudem spiegeln die erkrankungsbezogenen Charakteristika zu Baseline die hohe Krankheitslast und eine aktive nr-axSpA-Erkrankung der Patientinnen und Patienten wider. Der Mittelwert des PGADA (7,1 bzw. 6,9), totalen Wirbelsäulenschmerzes (7,3 bzw. 7,1), BASFI (5,5 bzw. 5,3), BASDAI – Mittelwert der Fragen 5 und 6 (Morgensteifigkeit) (7,0 bzw. 6,9), BASDAI – Gesamtscores (6,9 bzw. 6,7) und des BASDAI – Frage 2 (Wirbelsäulenschmerz) (7,6 bzw. 7,4) zu Baseline verdeutlichen den ausgeprägten Wirbelsäulenschmerz und die Einschränkung der körperlichen Funktionsfähigkeit der Patientinnen und Patienten vor Start der Bimekizumab-Behandlung. Das geometrische Mittel des hs-CRP zu Baseline lag bei 4,6 mg/l bzw. 5,0 mg/l. In der Studie BE MOBILE 1 wiesen gemäß ASDAS-CRP-Status 41 % bzw. 39 % der Patientinnen und Patienten eine hohe Krankheitsaktivität und 58 % bzw. 59 % eine sehr hohe Krankheitsaktivität zu Baseline auf, wobei der Mittelwert des ASDAS-CRP in beiden Gruppen bei 3,7 lag.

Zusammenfassend betrachtet sind die Patientinnen und Patienten des Teilanwendungsgebiets A aufgrund der hohen Krankheitslast auf eine hochwirksame und gut verträgliche Therapie angewiesen, um die Reduktion der Krankheitsaktivität bzw. eine klinisch relevante Remission zu erreichen. Das Erreichen der Therapieziele ist essenziell, damit irreversible progrediente strukturelle Schädigungen in Gelenken und der Wirbelsäule verhindert werden können (31).

Tabelle 4-28: Studienabbrüche bis einschließlich Woche 16 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BE MOBILE 1 – RS)

Abbruchgründe bis Woche 16	Bimekizumab n = 128 n (%)	Placebo n = 126 n (%)
Gesamt	2 (1,6)	8 (6,3)
UE	1 (0,8)	3 (2,4)
Lost-to-Follow-Up	0	0
Widerruf der Einverständniserklärung	0	4 (3,2)
Fehlendes Ansprechen	0	1 (0,8)
Protokollverletzung	0	0
Andere Gründe	1 (0,8)	0
Quelle: (7)		

Die Studienabbruchraten und -gründe bis Woche 16 unterschieden sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht relevant voneinander (Tabelle 4-28).

Studiendesign der BE MOBILE 2 – AS (Teilanwendungsgebiet B)

Die Studie BE MOBILE 2 ist eine randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie, in der die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Bimekizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver AS im Vergleich zu Placebo untersucht wurde.

Es wurden erwachsene Patientinnen und Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren eingeschlossen, die an einer aktiven AS mit röntgenologischem Nachweis gemäß der modifizierten New-York-Kriterien erkrankt waren. Hierbei mussten die Symptome zu Baseline mindestens drei Monate andauern und das Alter bei Auftritt der ersten Symptome unter 45 Jahren liegen. Außerdem mussten die Patientinnen und Patienten eine moderate bis schwere aktive AS zu Screening und zu Baseline aufweisen, definiert als BASDAI ≥ 4 und Wirbelsäulenschmerz (BASDAI Frage 2) ≥ 4 auf einer NRS von 0 bis 10. Die Patientinnen und Patienten mussten zuvor unzureichend auf Therapien mit zwei verschiedenen NSAR angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit gegenüber diesen haben. Eine vorherige Therapie mit einem TNF-Inhibitor oder bis zu zwei anderen bDMARD außer IL-17-Inhibitoren war erlaubt, wenn die Patientinnen und Patienten zuvor unzureichend darauf angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit gegenüber diesen Therapien vorlag.

In der Studie BE MOBILE 2 wurden 332 Patientinnen und Patienten in einem Verhältnis von 2:1 in die folgenden zwei Behandlungsarme stratifiziert: Bimekizumab Q4W (n = 221) und Placebo Q4W (n = 111). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region und vorangegangener TNF-Inhibitor Therapie.

Die Studie BE MOBILE 2 war unterteilt in eine doppelblinde, placebokontrollierte Periode (16 Wochen), gefolgt von einer Erhaltungsperiode (Woche 16 bis 52) (Abbildung 4-5).

Nach 16 Wochen sind 109 Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm planmäßig auf eine Therapie mit Bimekizumab 160 mg Q4W umgestiegen.

Patientinnen und Patientinnen, die im Anschluss an die Studie BE MOBILE 2 an der OL-Extensionsstudie teilnahmen, gingen direkt nach der letzten Studienvisite der Behandlungsperiode in diese über. Für Patientinnen und Patienten, die nicht an der OL-Extensionsstudie teilnahmen oder die Studie vorzeitig beendeten, endete die Studie mit der SFU-Visite 20 Wochen nach der letzten Verabreichung des Prüfpräparates. Patientinnen und Patienten, die die Studie vorzeitig beendeten, mussten zu einer ET-Visite erscheinen.

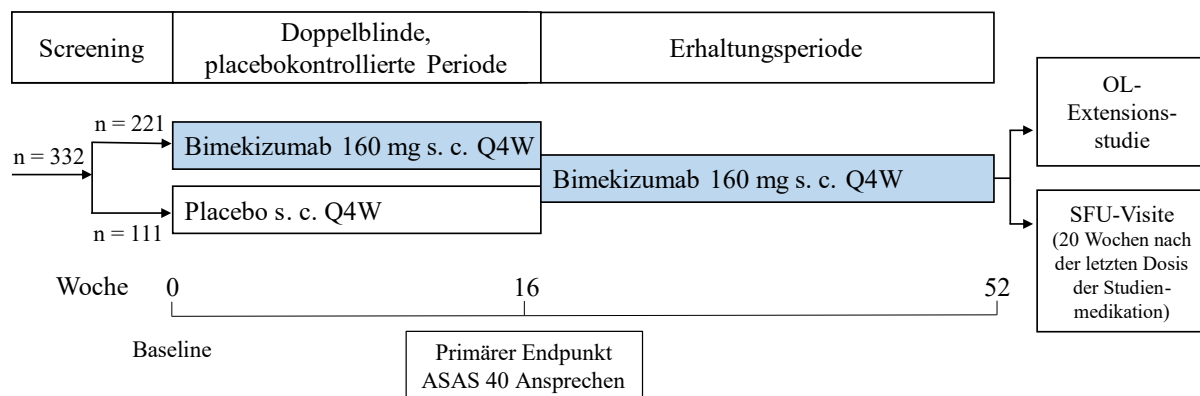


Abbildung 4-5: Studiendesign der Studie BE MOBILE 2

Der primäre Endpunkt der Studie war das ASAS 40 Ansprechen zu Woche 16. Außerdem wurden sekundäre Endpunkte zur Krankheitsaktivität und -symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zur Verträglichkeit ausgewertet.

Es wurden zwei Interimsanalysen durchgeführt. Interimsanalyse 1 wurde zu Woche 24 durchgeführt, um basierend auf den Daten einen Zulassungsantrag zu erstellen. Interimsanalyse 2 wurde zu Woche 52 nach Abschluss der Erhaltungsperiode durchgeführt, um die langfristige Wirksamkeit und Verträglichkeit von Bimekizumab nachzuweisen und den Zulassungsantrag zu ergänzen. Für alle Patientinnen und Patienten, die nicht für die OL-Extensionsstudie in Frage kamen, wurde eine finale Analyse nach Abschluss der SFU-Visite durchgeführt.

Patientinnen und Patienten, die eine etablierte Therapie mit NSARs/COX-2 Inhibitoren oder Analgetika (einschließlich leichter Opioide) zur Behandlung von axSpA-Symptomen erhalten haben, durften diese fortführen, wenn die Dosis seit mindestens 14 Tagen vor Baseline stabil war. Orale Kortikosteroide durften bei einer mittleren Tagesdosis ≤ 10 mg/Tag Prednison oder Ähnliches für mindestens 14 Tage vor Baseline weiter eingenommen werden. Die Einnahme von Methotrexat ≤ 25 mg/Woche oder Leflunomid ≤ 20 mg/Woche wurde fortgesetzt, wenn die Medikation bereits zwölf Wochen vor Baseline startete und die Dosis für mindestens acht Wochen vor der Randomisierung stabil war. Die Medikation mit Sulfasalazin (bis zu 3 g/Tag bzw. 4 g/Tag abhängig vom lokalen Versorgungsstandard), Hydroxychloroquin (bis zu 400 mg/Tag) oder Apremilast (bis zu 60 mg/Tag) durften fortgesetzt werden, wenn die Therapie acht Wochen vor Baseline gestartet wurde und die Dosis für mindestens vier Wochen vor der Randomisierung stabil war.

Charakterisierung der Population der Studie BE MOBILE 2

Die demographischen Daten sowie die Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität wurden anhand des RS der Studie BE MOBILE 2 analysiert. Eine Ausnahme stellen die Analysen des ASspiMRI-a (Berlin modification) Scores und des SPARCC SIJ MRI Scores dar, welche nur für Patientinnen und Patienten der MRT-Teilstudie durchgeführt wurden. Die Verträglichkeit wurde anhand des SS ausgewertet (Tabelle 4-29). Gemäß der Einschlusskriterien der Studie BE MOBILE 2 fallen alle Patientinnen und Patienten in die zu untersuchende Population des Teilanwendungsgebiets B, welches Erwachsene mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben (Teilanwendungsgebiet B1) oder auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt (Teilanwendungsgebiet B2), umfasst.

Tabelle 4-29 Charakterisierung der Analysesets – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BE MOBILE 2)

Analysedatensatz	Bimekizumab n = 221	Placebo n = 111
RS, n (%)	221 (100)	111 (100)
SS ^a , n (%)	221 (100)	111 (100)
a: Dieses Set schließt alle randomisierten Patientinnen und Patienten ein, die während der Behandlungsperiode mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.		
Quelle: (8)		

Die demographischen und erkrankungsbezogenen Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Studie BE MOBILE 2 sind in Tabelle 4-30 und Tabelle 4-31 dargestellt.

Tabelle 4-30: Charakterisierung der Studienpopulation (Demographie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BE MOBILE 2 – SS)

Merkmal	Bimekizumab n = 221	Placebo n = 111
Alter in Jahren		
n	221	111
Mittelwert (SD)	41,0 (12,1)	39,2 (12,6)
Median (Min; Max)	40,0 (19; 80)	38 (19; 75)
Alter, n (%)		
< 45 Jahre	139 (62,9)	77 (69,4)
≥ 45 Jahre	82 (37,1)	34 (30,6)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	160 (72,4)	80 (72,1)
Weiblich	61 (27,6)	31 (27,9)
Gewicht in kg		
n	221	111
Mittelwert (SD)	79,98 (19,11)	81,33 (18,52)
Median (Min; Max)	77,50 (37,0; 159,0)	78,70 (42,6; 130,3)
Gewicht, n (%)		
≤ 100 kg	193 (87,3)	92 (82,9)
> 100 kg	28 (12,7)	19 (17,1)
Körpergröße in cm		
n	221	111
Mittelwert (SD)	172,59 (9,64)	173,17 (10,55)
Median (Min; Max)	173,00 (140,1; 198,0)	175,00 (145,1; 204,0)
BMI in kg/m²		
n	221	111
Mittelwert (SD)	26,75 (5,74)	27,08 (5,78)
Median (Min; Max)	26,03 (15,2; 56,0)	26,12 (17,5; 45,7)
BMI, n (%)		
< 18,5 kg/m ²	5 (2,3)	3 (2,7)
18,5 - < 25 kg/m ²	90 (40,7)	40 (36,0)
25 - < 30 kg/m ²	68 (30,8)	38 (34,2)
≥ 30 kg/m ²	58 (26,2)	30 (27,0)

Merkmal	Bimekizumab n = 221	Placebo n = 111
Ethnische Herkunft, n (%)		
Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0	0
Asiatisch	37 (16,7)	20 (18,0)
Schwarz	0	1 (0,9)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer Pazifikstaaten	0	0
Weiß	177 (80,1)	90 (81,1)
Andere/gemischt	3 (1,4)	0
Fehlend	4 (1,8)	0
Geografische Regionen^a, n (%)		
Nordamerika	6 (2,7)	3 (2,7)
Westeuropa	67 (30,3)	32 (28,8)
Osteuropa	108 (48,9)	55 (49,5)
Asien	40 (18,1)	21 (18,9)
a: Die Türkei ist der Region Asien zugeordnet. Quelle: (8)		

Tabelle 4-31: Charakterisierung der Studienpopulation (Erkrankungsbezogene Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BE MOBILE 2 – SS)

Merkmal	Bimekizumab n = 221	Placebo n = 111
Zeit seit dem ersten Auftritt der axSpA-Symptome in Jahren		
n	221	111
Mittelwert (SD)	14,24 (11,01)	11,91 (8,57)
Median (Min; Max)	10,91 (0,6; 59,1)	10,58 (0,4; 41,0)
modifizierte New-York Kriterien (klinisch und radiologisch)^a, n (%)		
Klinisches Kriterium a	221 (100)	111 (100)
Klinisches Kriterium b	195 (88,2)	93 (83,8)
Klinisches Kriterium c	143 (64,7)	59 (53,2)
Radiologisches Kriterium	221 (100)	111 (100)
HLA-B27, n (%)		
Positiv	191 (86,4)	93 (83,8)
Negativ	30 (13,6)	18 (16,2)

Merkmal	Bimekizumab n = 221	Placebo n = 111
Vorherige bDMARD-Therapie^b, n (%)		
Ja	43 (19,5)	25 (22,5)
Nein	178 (80,5)	86 (77,5)
Vorherige anti-TNF-Therapie, n (%)		
Ja	37 (16,7)	17 (15,3)
Nein	184 (83,3)	94 (84,7)
Vorherige bDMARD-Therapie außer TNF-Inhibitor, n (%)		
Ja	8 (3,6)	9 (8,1)
Nein	213 (96,4)	102 (91,9)
NSAR-Therapie zu Baseline, n (%)		
Ja	181 (81,9)	85 (76,6)
Nein	40 (18,1)	26 (23,4)
Anzahl NSAR-Therapien zu Baseline, n (%)		
0	40 (18,1)	26 (23,4)
1	176 (79,6)	84 (75,7)
2	5 (2,3)	1 (0,9)
≥ 3	0	0
csDMARD-Therapie zu Baseline, n (%)		
Ja	47 (21,3)	19 (17,1)
Nein	174 (78,7)	92 (82,9)
Art der csDMARD-Therapie, n (%)		
Methotrexat	7 (3,2)	5 (4,5)
Sulfasalazin	38 (17,2)	14 (12,6)
Hydrochloroquin	0	0
Apremilast	0	0
Leflunomid	0	0
Andere ^c	2 (0,9)	0
Orale Kortikosteroidtherapie zu Baseline, n (%)		
Ja	15 (6,8)	8 (7,2)
Nein	206 (93,2)	103 (92,8)
Analgetika-/Opioid-Therapie zu Baseline, n (%)		
Ja	31 (14,0)	14 (12,6)
Nein	190 (86,0)	97 (87,4)

Merkmal	Bimekizumab n = 221	Placebo n = 111
Baseline PGADA		
n	220	111
Mittelwert (SD)	6,6 (2,0)	6,7 (1,8)
Median (Min; Max)	7,0 (0; 10)	7,0 (0; 10)
Baseline totaler Wirbelsäulenschmerz (NRS)		
n	221	111
Mittelwert (SD)	7,1 (1,6)	7,2 (1,2)
Median (Min; Max)	7,0 (2; 10)	7,0 (4; 10)
Baseline BASFI		
n	221	111
Mittelwert (SD)	5,27 (2,19)	5,18 (2,00)
Median (Min; Max)	5,50 (0,0; 9,6)	5,40 (0,4; 9,2)
Baseline BASDAI – Mittelwert der Fragen 5 und 6 (Morgensteifigkeit)		
n	221	111
Mittelwert (SD)	6,72 (1,86)	6,76 (1,60)
Median (Min; Max)	6,50 (2,0; 10,0)	6,50 (2,5; 10)
Baseline BASDAI - Gesamtscore		
n	221	111
Mittelwert (SD)	6,45 (1,33)	6,51 (1,31)
Median (Min; Max)	6,40 (3,7; 9,4)	6,50 (4,0; 9,3)
Baseline BASDAI – Frage 2 (Wirbelsäulenschmerz)		
n	221	111
Mittelwert (SD)	7,4 (1,4)	7,3 (1,3)
Median (Min; Max)	8,0 (4; 10)	7,0 (4; 10)
Baseline hs-CRP in mg/l		
n	221	111
Geometrisches Mittel (GeoCV%)	6,539 (275,0)	6,721 (197,4)
Median (Min; Max)	8,240 (0,05; 105,41)	6,320 (0,32; 104,32)
Baseline hs-CRP, n (%)		
≤ ULN (5 mg/l)	84 (38,0)	44 (39,6)
> ULN (5 mg/l)	137 (62,0)	67 (60,4)

Merkmal	Bimekizumab n = 221	Placebo n = 111
Baseline ASDAS-CRP		
n	220	111
Mittelwert (SD)	3,7209 (0,8412)	3,7052 (0,7520)
Median (Min; Max)	3,6548 (1,792; 6,018)	3,6580 (2,147; 5,443)
Baseline ASDAS-CRP, n (%)		
< 1,3 (inaktive Erkrankung)	0	0
≥ 1,3 - < 2,1 (geringe Krankheitsaktivität)	3 (1,4)	0
≥ 2,1 - ≤ 3,5 (hohe Krankheitsaktivität)	84 (38,0)	47 (42,3)
> 3,5 (sehr hohe Krankheitsaktivität)	133 (60,2)	64 (57,7)
Fehlend	1 (0,5)	0
<p>a: Die klinischen Kriterien sind wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> a: Chronisch tiefsitzender Rückenschmerz mit Morgensteifigkeit für mehr als 3 Monate der sich durch Bewegung bessert b: Bewegungseinschränkung der Lendenwirbelsäule in sagittaler und frontaler Ebene c: eingeschränkte Thoraxexkursion (in Relation alters- und geschlechtsabhängiger Normwerte) <p>Das radiologische Kriterium ist definiert als Entzündung der Iliosakralgelenke, beidseitig mindestens Grad 2 oder einseitig Grad 3 - 4.</p> <p>b: Patientinnen und Patienten mit mehreren vorherigen bDMARD-Therapien wurden nur einfach gezählt. c: Die Kategorie „Andere“ umfasst Kombinationen aus den genannten csDMARD.</p> <p>Quelle: (8)</p>		

Die demographischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten des Teilanwendungsgebiets B waren in den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar mit der Ausnahme leichter Abweichungen beim Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Alter ≥ 45 Jahren zwischen Bimekizumab (37 %) und Placebo (31 %) (Tabelle 4-30). Der Mittelwert des Alters lag bei 41 bzw. 39 Jahren. In beiden Behandlungsgruppen lag der Anteil der Männer (72 %) deutlich über dem der Frauen (28 %). Die Patientinnen und Patienten wogen im Durchschnitt 80 kg bzw. 81 kg zu Studienbeginn, wobei 13 % bzw. 17 % ein Gewicht über 100 kg aufwiesen. Der Mittelwert des BMI war in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (27 kg/m^2). Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten war weiß (80 % bzw. 81 %) und stammte aus Ost- oder Westeuropa (79 % bzw. 78 %). Ein geringer Anteil kam aus Asien (18 % bzw. 19 %) und Nordamerika (3 %).

Die erkrankungsbezogenen Charakteristika der Patientinnen und Patienten des Teilanwendungsgebiets B waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (Tabelle 4-31). Die mittlere Zeit seit dem ersten Auftritt der axSpA-Symptome betrug 14 bzw. 12 Jahre. Die Krankheitsausprägung gemäß der modifizierten New-York Kriterien war vergleichbar mit der Ausnahme, dass mehr Patientinnen und Patienten im Bimekizumab-Arm (65 %) im Vergleich zu Placebo (53 %) eine eingeschränkte Thoraxexkursion (klinisches Kriterium c) aufwiesen. In der Studie BE MOBILE 2 haben alle Patientinnen und Patienten gemäß der Einschlusskriterien das radiologische Kriterium erfüllt, definiert als Entzündung der Iliosakralgelenke, beidseitig mindestens Grad 2 oder einseitig Grad 3 - 4. (86 % bzw. 84 % der Patientinnen und Patienten waren positiv für HLA-B27, einem genetischen Marker für axSpA).

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit vorheriger bDMARD-Therapie (20 % bzw. 23 %) war in beiden Behandlungsgruppe vergleichbar, wobei 17 % bzw. 15 % eine vorherige anti-TNF-Therapie erhielten. Die häufigste Begleitmedikation zu Baseline war eine NSAR-Therapie, die 82 % bzw. 77 % der Patientinnen und Patienten erhielten. Der Anteil weiterer Begleitmedikationen war zwischen den Gruppen ausgeglichen und lag für csDMARD bei 21 % bzw. 17 %, orale Kortikosteroidtherapien bei 7 % und Analgetika-/Opioid-Therapien bei 14 % bzw. 13 %.

Zudem spiegeln die erkrankungsbezogenen Charakteristika zu Baseline die hohe Krankheitslast und eine aktive AS-Erkrankung der Patientinnen und Patienten wider. Der Mittelwert des PGADA (6,6 bzw. 6,7), totalen Wirbelsäulenschmerzes (7,1 bzw. 7,2), BASFI (5,3 bzw. 5,2), BASDAI – Mittelwert der Fragen 5 und 6 (Morgensteifigkeit) (6,7 bzw. 6,8), BASDAI – Gesamtscores (6,5) und des BASDAI – Frage 2 (Wirbelsäulenschmerz) (7,4 bzw. 7,3) zu Baseline verdeutlichen den ausgeprägten Wirbelsäulenschmerz und die Einschränkung der körperlichen Funktionsfähigkeit der Patientinnen und Patienten vor Start der Bimekizumab-Behandlung. Das geometrische Mittel des hs-CRP zu Baseline lag bei 6,5 mg/l bzw. 6,7 mg/l. In der Studie BE MOBILE 2 wiesen gemäß ASDAS-CRP-Status 38 % bzw. 42 % der Patientinnen und Patienten eine hohe Krankheitsaktivität und 60 % bzw. 58 % eine sehr hohe Krankheitsaktivität zu Baseline auf, wobei der Mittelwert des ASDAS-CRP in beiden Gruppen bei 3,7 lag.

Zusammenfassend betrachtet sind die Patientinnen und Patienten des Teilanwendungsgebiets B aufgrund der hohen Krankheitslast auf eine hochwirksame und gut verträgliche Therapie angewiesen, um die Reduktion der Krankheitsaktivität bzw. eine klinisch relevante Remission zu erreichen. Das Erreichen der Therapieziele ist essenziell, damit irreversible progrediente strukturelle Schädigungen in Gelenken und der Wirbelsäule verhindert werden können (31).

Tabelle 4-32: Studienabbrüche bis einschließlich Woche 16 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BE MOBILE 2 – RS)

Abbruchgründe bis Woche 16	Bimekizumab n = 221 n (%)	Placebo n = 111 n (%)
Gesamt	8 (3,6)	2 (1,8)
UE	3 (1,4)	0
Lost-to-Follow-Up	0	0
Widerruf der Einverständniserklärung	3 (1,4)	1 (0,9)
Fehlendes Ansprechen	1 (0,5)	0
Protokollverletzung	0	0
Andere Gründe	1 (0,5)	1 (0,9)
Quelle: (8)		

Die Studienabbruchraten und -gründe bis Woche 16 unterscheiden sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht relevant voneinander (Tabelle 4-32).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-33: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität							Lebensqualität		Verträglichkeit
	Todesfälle ^a	ASAS	ASDAS	BASDAI	ASspiMRI-a	SPARCC SIJ MRI	MASES	Nächtlicher Wirbelsäulenschmerz	SF-36	ASQoL	UE ^b
BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a: Todesfälle wurden im Rahmen der UE, die zum Tod führten, dokumentiert.
b: Es werden folgende Auswertungen dargestellt: Übersicht der UE (UE (Gesamt); SUE; UE differenziert nach Schweregrad; UE, die zum Studienabbruch führten; UE, die zum Tod führten), Detaildarstellung der UE (UE; SUE und schwere UE auf Ebene der SOC und PT); UE von besonderem Interesse (Gesamtraten).

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z. B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z. B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z. B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z. B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z. B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z. B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der UE, die zum Tod führten, dokumentiert (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1.1). Weder in der Studie BE MOBILE 1 noch in der Studie BE MOBILE 2 traten bei Patientinnen und Patienten bis Woche 16 UE auf, die zum Tod führten.

4.3.1.3.1.2 Morbidität

4.3.1.3.1.2.1 Morbidität - Krankheitsaktivität/Remission

4.3.1.3.1.2.1.1 Therapieansprechen nach ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-35: Operationalisierung der Endpunkte zum Therapieansprechen nach ASAS

Studie	Operationalisierung
BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2	<p><u>Erhebung</u></p> <p>Das Therapieansprechen nach ASAS umfasst die folgenden vier durch Patientinnen und Patienten berichteten Domänen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PGADA – Einzelne Frage: Wie aktiv war Ihre Spondylitis in den letzten sieben Tagen? • Totaler Wirbelsäulenschmerz – Einzelne Frage: Wie stark sind Ihre Wirbelsäulenschmerzen aufgrund der Spondylitis? • BASFI – Zehn Fragen zur körperlichen Funktionsfähigkeit: Die ersten acht Fragen beziehen sich auf funktionelle körperliche Einschränkungen aufgrund der AS. Die letzten beiden Fragen berücksichtigen die Bewältigung des Alltags. Hierbei bewertet die Patientin bzw. der Patient die Fragen auf einer Numerischen Rating-Skala (NRS) von 0 (leicht) bis 10 (unmöglich). Für den Gesamtscore wird der Mittelwert aller zehn Fragen berechnet. • BASDAI – Fragen 5 und 6: Wie ausgeprägt war die Morgensteifigkeit nach dem Aufwachen in den vergangenen 7 Tagen insgesamt? Wie viele Stunden dauerte die Morgensteifigkeit nach dem Aufwachen in den vergangenen 7 Tagen im Durchschnitt an? <p>Die einzelnen Domänen werden auf einer NRS von 0 bis 10 von der Patientin bzw. dem Patienten beurteilt. Das ASAS 40 Ansprechen entspricht einer Verbesserung um mindestens 40 % und muss mindestens einer absoluten Verbesserung um zwei Einheiten auf der NRS in drei der vier Domänen im Vergleich zu Baseline entsprechen und es darf keine Verschlechterung in der übrigen Domäne vorliegen.</p> <p>Eine partielle Remission (PR) liegt vor, wenn der absolute Score aller vier Domänen auf einer NRS bei ≤ 2 liegt (26).</p> <p>Die Zeit bis zum ersten ASAS 40 Ansprechen ist definiert als Zeit, zu der 50 % der Patientinnen und Patienten ein ASAS 40 Ansprechen erreicht haben.</p> <p><u>Analysen</u></p> <p>Für die Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ASAS 40 Ansprechen zu Woche 16 • ASAS ≤ 2 (Partielle Remission, PR) zu Woche 16 • Zeit bis zum ersten ASAS 40 Ansprechen (bis Woche 16) <p><u>Analyse-Set</u></p> <p>Die Auswertung der Endpunkte zum Therapieansprechen nach ASAS erfolgte auf Basis des RS.</p>

Studie	Operationalisierung
<u>Statistische Methoden</u>	
Endpunkt	Analyse
<ul style="list-style-type: none"> ASAS 40 Ansprechen zu Woche 16 ASAS ≤ 2 (Partielle Remission, PR) zu Woche 16 	Die adjustierte Responderrate, das OR und der p-Wert für den Vergleich von Bimekizumab und Placebo wurden in den Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Behandlung, Region und MRT/CRP Klassifizierung (BE MOBILE 1) bzw. vorheriger TNF- α -Inhibitor Exposition (BE MOBILE 2) als Faktoren berechnet. Fehlende Werte wurden mittels NRI imputiert.
<ul style="list-style-type: none"> Zeit bis zum ersten ASAS 40 Ansprechen (bis Woche 16) 	Das HR und zugehörige 95 %-KI wurden mittels dem Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet und nach Region und MRT/CRP-Klassifizierung (BE MOBILE 1) bzw. vorheriger TNF- α -Inhibitor Exposition (BE MOBILE 2) adjustiert. Der p-Wert zum HR wurde mit dem Log-Rank-Test berechnet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum Therapieansprechen nach ASAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Therapieansprechen nach ASAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

BE MOBILE 1

Tabelle 4-37: Ergebnisse für die binären Analysen zum Therapieansprechen nach ASAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 1 (nr-axSpA) (RS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Adjustierte Responderrate (%) [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^a
ASAS 40 Ansprechen				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab	128	61 (47,7)	47,4 [37,3; 57,7]	3,51 [2,00; 6,16] < 0,001
Placebo	126	27 (21,4)	20,4 [13,5; 29,7]	
ASAS < 2 (Partielle Remission, PR)				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab	128	33 (25,8)	26,9 [18,7; 37,1]	4,52 [2,06; 9,93] < 0,001
Placebo	126	9 (7,1)	7,5 [3,8; 14,5]	
Ein OR > 1 zeigt einen Vorteil für Bimekizumab.				
<p>a: Die adjustierte Responderrate, das OR und der p-Wert für den Vergleich von Bimekizumab und Placebo wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Behandlung, Region und MRT/CRP Klassifizierung als Faktoren berechnet.</p> <p>Anmerkung: Ein zwischenzeitlich auftretendes Ereignis wurde definiert als Abbruch der Studienmedikation vor Woche 16 unabhängig von der Ursache.</p> <p>Anmerkung: Das OR bewertet den Composite Estimand unter Berücksichtigung einer klinisch relevanten Verbesserung des ASAS 40 Ansprechens bzw. ASAS < 2 (Partielle Remission, PR) im Vergleich zu Baseline und unter der Voraussetzung, dass kein zwischenzeitlich auftretendes Ereignis aufgetreten ist.</p> <p>Anmerkung: Patientinnen und Patienten mit fehlenden Daten zum ASAS 40 Ansprechen bzw. ASAS < 2 (Partielle Remission, PR) zu Woche 16 wurden unabhängig vom Auftreten eines zwischenzeitlich auftretenden Ereignisses als Non-Responder gewertet.</p> <p>Quelle: (7)</p>				

Zu Woche 16 zeigte sich in der Studie BE MOBILE 1 für das Therapieansprechen nach ASAS ein statistisch signifikanter Unterschied, der in einem Vorteil zugunsten von Bimekizumab gegenüber Placebo für alle etablierten Schwellenwerte (ASAS 40 Ansprechen und ASAS < 2 (Partielle Remission, PR)) resultierte.

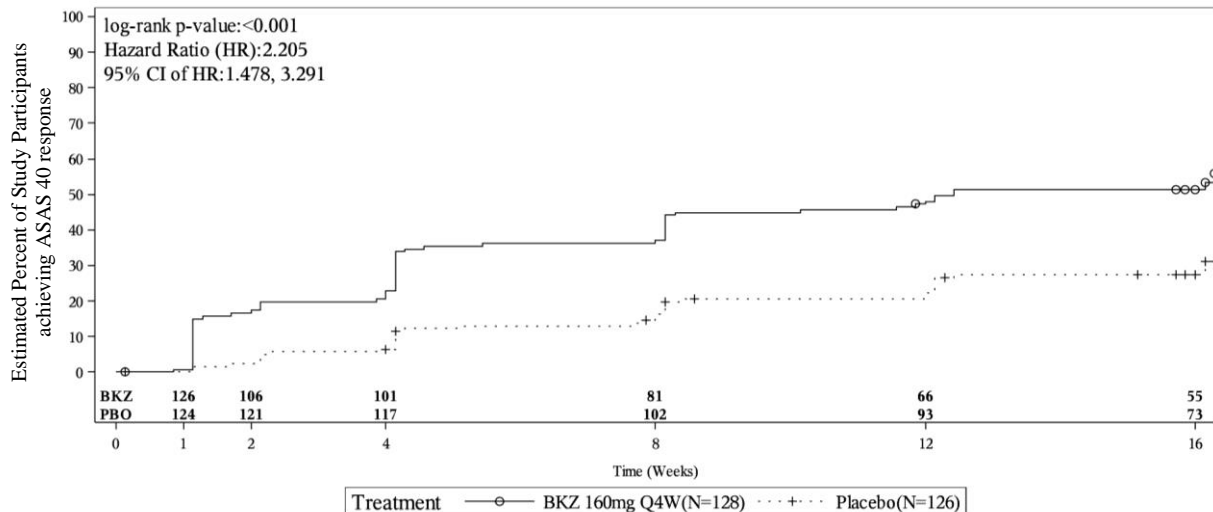
Hinsichtlich des ASAS 40 Ansprechens (40 %-ige Verbesserung der Krankheitsaktivität) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied, der in einem Vorteil zugunsten von Bimekizumab gegenüber Placebo resultierte (47,7 % versus 21,4 %, OR [95 %-KI]: 3,51 [2,00; 6,16]; $p < 0,001$).

Hinsichtlich eines ASAS < 2 (Partielle Remission, PR) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied, der in einem Vorteil zugunsten von Bimekizumab gegenüber Placebo resultierte (25,8 % versus 7,1 %, OR [95 %-KI]: 4,52 [2,06; 9,93]; $p < 0,001$).

Im Folgenden wird der zeitliche Verlauf für das Therapieansprechen nach ASAS anhand der Zeit bis zum ersten ASAS 40 Ansprechen (Tabelle 4-38) sowie anhand der zugehörigen Verlaufskurve (Abbildung 4-6) dargestellt.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für die TTE-Analyse zum ASAS 40 Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 1 (nr-axSpA) (RS)

Studienarm	N	Kumulierte Anzahl an Ereignissen	Patientinnen und Patienten unter Risiko ^a	Median (Wochen) [95 %-KI] Zensierung (%)	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum ersten ASAS 40 Ansprechen					
<i>Woche 16</i>					
Bimekizumab	128	65	55	12,429 [8,143; 16,857] 45,3	2,205 [1,478; 3,291] < 0,001
Placebo	126	33	73	16,857 [16,571; NA] 69,0	
Ein HR > 1 zeigt einen Vorteil für Bimekizumab an.					
<p>a: Anzahl der Patientinnen und Patienten unter Risiko bis Woche 16 (Patientinnen und Patienten, die zu oder vor Woche 16 zensiert wurden oder ein Ereignis hatten, wurden ausgeschlossen).</p> <p>b: Ein HR > 1 zeigt einen Vorteil für Bimekizumab 160 mg im Vergleich zu Placebo an, wenn nach Region und MRT/CRP-Klassifizierung adjustiert wurde.</p> <p>c: Für den Vergleich von Bimekizumab 160 mg und Placebo wurde ein Log-Rank-Test verwendet und nach Region und MRT/CRP-Klassifizierung stratifiziert.</p> <p>Anmerkung: Für jede Woche wurden sieben Tage als Zeitpunkte verwendet.</p> <p>Anmerkung: Patientinnen und Patienten, die die Studienmedikation vor dem ASAS 40 Ansprechen zu Woche 16 abgebrochen haben, wurden für den Zeitraum vom Tag des Abbruchs der Studienmedikation bis zum Tag der Woche 16 Visite zensiert. Patientinnen und Patienten, die die doppelblinde Behandlungsperiode abgeschlossen haben, ohne das ASAS 40 Ansprechen zu erreichen, wurden zum Zeitpunkt der Woche 16 Visite zensiert.</p> <p>Quelle: (7)</p>					



Anmerkung: Die Zahl gibt die Anzahl der Patientinnen und Patienten unter Risiko in den vorab definierten Zeiträumen an.

Anmerkung: Die Zeit bis zum ersten ASAS 40 Ansprechen ist definiert als Zeit in Tagen von Baseline bis zum ersten Tag, an dem das Ansprechen erreicht wird.

Anmerkung: Patientinnen und Patienten, die die Studienmedikation vor dem ASAS 40 Ansprechen zu Woche 16 abgebrochen haben, wurden für den Zeitraum vom Tag des Abbruchs der Studienmedikation bis zum Tag der Woche 16 Visite zensiert. Patientinnen und Patienten, die die doppelblinde Behandlungsperiode abgeschlossen haben, ohne das ASAS 40 Ansprechen zu erreichen, wurden zum Zeitpunkt der Woche 16 Visite zensiert.

Abbildung 4-6: Zeit bis zum ersten ASAS 40 Ansprechen (Kaplan-Meier-Kurve) – BE MOBILE 1 (nr-axSpA)

In der Studie BE MOBILE 1 konnte ein Vorteil von Bimekizumab hinsichtlich des ASAS 40 Ansprechens ebenfalls anhand der Time-To-Event (TTE)-Analyse (Abbildung 4-6) gezeigt werden.

Unter Bimekizumab war die mediane Zeit bis zum Erreichen eines ASAS 40 Ansprechens kürzer (ca. 12 Wochen) als unter Placebo (ca. 17 Wochen). Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten ASAS 40 Ansprechen ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Bimekizumab und Adalimumab, der in einem Vorteil zugunsten von Bimekizumab resultierte (HR [95 %-KI]: 2,205 [1,478; 3,291]; $p < 0,001$).

BE MOBILE 2

Tabelle 4-39: Ergebnisse für die binären Analysen zum Therapieansprechen nach ASAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 2 (AS) (RS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Adjustierte Responderrate (%) [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^a
ASAS 40 Ansprechen				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab	221	99 (44,8)	41,5 [33,3; 50,3]	2,88 [1,71; 4,87] < 0,001
Placebo	111	25 (22,5)	19,8 [12,9; 29,2]	
ASAS < 2 (Partielle Remission, PR)				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab	221	53 (24,0)	20,4 [13,9; 28,9]	4,26 [1,93; 9,39] < 0,001
Placebo	111	8 (7,2)	5,7 [2,6; 11,9]	
Ein OR > 1 zeigt einen Vorteil für Bimekizumab.				
<p>a: Die adjustierte Responderrate, das OR und der p-Wert für den Vergleich von Bimekizumab und Placebo wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Behandlung, Region und vorheriger TNF-α-Inhibitor Exposition als Faktoren berechnet.</p> <p>Anmerkung: Ein zwischenzeitlich auftretendes Ereignis wurde definiert als Abbruch der Studienmedikation vor Woche 16 unabhängig von der Ursache.</p> <p>Anmerkung: Das OR bewertet den Composite Estimand unter Berücksichtigung einer klinisch relevanten Verbesserung des ASAS 40 Ansprechens bzw. ASAS < 2 (Partielle Remission, PR) im Vergleich zu Baseline und unter der Voraussetzung, dass kein zwischenzeitlich auftretendes Ereignis aufgetreten ist.</p> <p>Anmerkung: Patientinnen und Patienten mit fehlenden Daten zum ASAS 40 Ansprechen bzw. ASAS < 2 (Partielle Remission, PR) zu Woche 16 wurden unabhängig vom Auftreten eines zwischenzeitlich auftretenden Ereignisses als Non-Responder gewertet.</p> <p>Quelle: (8)</p>				

Zu Woche 16 zeigte sich in der Studie BE MOBILE 2 für das Therapieansprechen nach ASAS ein statistisch signifikanter Unterschied, der in einem Vorteil zugunsten von Bimekizumab gegenüber Placebo für alle etablierten Schwellenwerte (ASAS 40 Ansprechen und ASAS < 2 (Partielle Remission, PR)) resultierte.

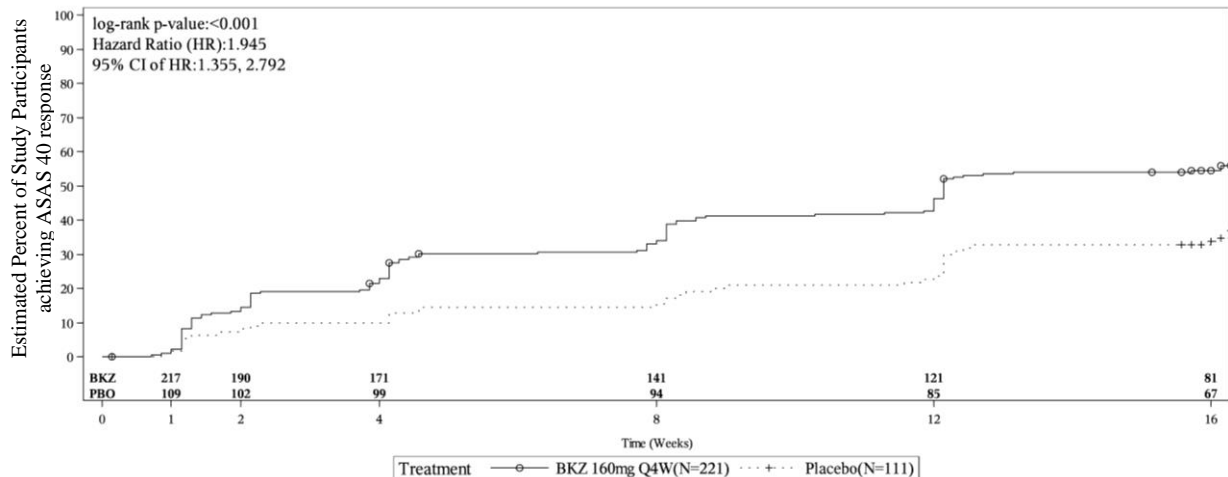
Hinsichtlich des ASAS 40 Ansprechens (40 %-ige Verbesserung der Krankheitsaktivität) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied, der in einem Vorteil zugunsten von Bimekizumab gegenüber Placebo resultierte (44,8 % versus 22,5 %; OR [95 %-KI]: 2,88 [1,71; 4,87]; p < 0,001).

Hinsichtlich eines ASAS < 2 (Partielle Remission, PR) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied, der in einem Vorteil zugunsten von Bimekizumab gegenüber Placebo resultierte (24,0 % versus 7,2 %; OR [95 %-KI]: 4,26 [1,93; 9,39]; $p < 0,001$).

Im Folgenden wird der zeitliche Verlauf für das Therapieansprechen nach ASAS anhand der Zeit bis zum ersten ASAS 40 Ansprechen (Tabelle 4-40) sowie anhand der zugehörigen Verlaufskurve (Abbildung 4-7) dargestellt.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die TTE-Analyse zum Therapieansprechen nach ASAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 2 (AS) (RS)

Studienarm	N	Kumulierte Anzahl an Ereignissen	Patientinnen und Patienten unter Risiko ^a	Median (Wochen) [95 %-KI] Zensierung (%)	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^c
Zeit bis zum ersten ASAS 40 Ansprechen					
<i>Woche 16</i>					
Bimekizumab	221	117	81	12,143 [12,000; 17,286] 45,2	1,945 [1,355; 2,792] < 0,001
Placebo	111	37	67	NB [16,429; NB] 64,0	
Ein HR > 1 zeigt einen Vorteil für Bimekizumab an.					
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten unter Risiko bis Woche 16 (Patientinnen und Patienten, die zu oder vor Woche 16 zensiert wurden oder ein Ereignis hatten, wurden ausgeschlossen).					
b: Ein HR > 1 zeigt einen Vorteil für Bimekizumab 160 mg im Vergleich zu Placebo an, wenn nach Region und vorheriger TNF- α -Inhibitor Exposition adjustiert wurde.					
c: Für den Vergleich von Bimekizumab 160 mg und Placebo wurde ein Log-Rank-Test verwendet und nach Region und vorheriger TNF- α -Inhibitor Exposition stratifiziert.					
Anmerkung: Für jede Woche wurden sieben Tage als Zeitpunkte verwendet.					
Anmerkung: Patientinnen und Patienten, die die Studienmedikation vor dem ASAS 40 Ansprechen zu Woche 16 abgebrochen haben, wurden für den Zeitraum vom Tag des Abbruchs der Studienmedikation bis zum Tag der Woche 16 Visite zensiert. Patientinnen und Patienten, die die doppelblinde Behandlungsperiode abgeschlossen haben, ohne das ASAS 40 Ansprechen zu erreichen, wurden zum Zeitpunkt der Woche 16 Visite zensiert.					
Quelle: (8)					



Anmerkung: Die Zahl gibt die Anzahl der Patientinnen und Patienten unter Risiko in den vorab definierten Zeiträumen an.

Anmerkung: Die Zeit bis zum ersten ASAS 40 Ansprechen ist definiert als Zeit in Tagen von Baseline bis zum ersten Tag, an dem das Ansprechen erreicht wird.

Anmerkung: Patientinnen und Patienten, die die Studienmedikation vor dem ASAS 40 Ansprechen zu Woche 16 abgebrochen haben, wurden für den Zeitraum vom Tag des Abbruchs der Studienmedikation bis zum Tag der Woche 16 Visite zensiert. Patientinnen und Patienten, die die doppelblinde Behandlungsperiode abgeschlossen haben, ohne das ASAS 40 Ansprechen zu erreichen, wurden zum Zeitpunkt der Woche 16 Visite zensiert.

Abbildung 4-7: Zeit bis zum ersten ASAS 40 Ansprechen (Kaplan-Meier-Kurve) – BE MOBILE 2 (AS)

In der Studie BE MOBILE 2 konnte ein Vorteil von Bimekizumab hinsichtlich des ASAS 40 Ansprechens ebenfalls anhand der TTE-Analyse (Abbildung 4-7) gezeigt werden.

Unter Bimekizumab war die mediane Zeit bis zum Erreichen eines ASAS 40 Ansprechens kürzer (ca. 12 Wochen) als unter Placebo (kein Erreichen des Medians für das ASAS 40 Ansprechens innerhalb des Beobachtungszeitraums). Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten ASAS 40 Ansprechen ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Bimekizumab und Adalimumab, der in einem Vorteil zugunsten von Bimekizumab resultierte (HR [95 %-KI]: 1,945 [1,355; 2,792]; $p < 0,001$).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, siehe Abschnitt 4.2.5.3

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.1.2 ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-41: Operationalisierung der Endpunkte zum ASDAS

Studie	Operationalisierung
BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2	<p><u>Erhebung</u></p> <p>Der ASDAS berechnet sich aus den fünf Komponenten nach der folgenden Formel (41).</p> $\text{ASDAS} = 0,121 \times \text{Ergebnis BASDAI Frage 2} + 0,058 \times \text{Ergebnis BASDAI Frage 6} + 0,110 \times \text{PGADA} + 0,073 \times \text{Ergebnis BASDAI Frage 3} + 0,579 \times \ln(\text{hs-CRP [mg/l]} + 1)$ <p>Die Fragen aus dem BASDAI und der PGADA werden auf einer NRS von 0 bis 10 von der Patientin bzw. dem Patienten beurteilt. Liegt der hs-CRP Wert bei $< 2 \text{ mg/l}$, soll für die Berechnung ein konstanter Wert von 2 mg/l angenommen werden (42). Ein höherer ASDAS Wert entspricht einer höheren Krankheitsaktivität.</p> <p>Die Krankheitsaktivität wird basierend auf dem ASDAS in folgende Kategorien eingeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • inaktive Erkrankung: $\text{ASDAS} < 1,3$ • niedrige Krankheitsaktivität: $\text{ASDAS} \geq 1,3$ bis $< 2,1$ • hohe Krankheitsaktivität: $\text{ASDAS} \geq 2,1$ bis $\leq 3,5$ • sehr hohe Krankheitsaktivität: $\text{ASDAS} > 3,5$ <p>Eine Verbesserung (Reduktion) des ASDAS um ≥ 2 Punkte im Vergleich zu Baseline gilt als Major Improvement (MI) (43).</p> <p><u>Analysen</u></p> <p>Für die Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • $\text{ASDAS} < 2,1$ (niedrige Krankheitsaktivität) zu Woche 16 • Verbesserung des ASDAS um ≥ 2 Punkte (Major Improvement, MI) zu Woche 16 <p><u>Analyse-Set</u></p> <p>Die Auswertung der Endpunkte zum ASDAS erfolgte auf Basis des RS.</p>

Studie	Operationalisierung	
	<u>Statistische Methoden</u>	
	Endpunkt	Analyse
	<ul style="list-style-type: none"> Verbesserung des ASDAS um ≥ 2 Punkte (Major Improvement, MI) zu Woche 16 	Die adjustierte Responderrate, das OR und der p-Wert für den Vergleich von Bimekizumab und Placebo wurden in den Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Behandlung, Region und MRT/CRP Klassifizierung (BE MOBILE 1) bzw. vorheriger TNF- α -Inhibitor Exposition (BE MOBILE 2) als Faktoren berechnet. Fehlende Werte wurden mittel NRI imputiert.
	<ul style="list-style-type: none"> ASDAS $< 2,1$ (niedrige Krankheitsaktivität) zu Woche 16 	Die Darstellung erfolgt deskriptiv unter Angabe des prozentualen Anteils. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputationen (MCMC-Verfahren und monotoner Regression) imputiert.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum ASDAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt ASDAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

BE MOBILE 1

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die binären Analysen zur Verbesserung des ASDAS um ≥ 2 Punkte (Major Improvement, MI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 1 (nr-axSpA) (RS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Adjustierte Responderrate (%) [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^a
Verbesserung des ASDAS um ≥ 2 Punkte (Major Improvement, MI)				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab	128	35 (27,3)	24,6 [16,0; 36,0]	5,43 [2,41; 12,23] < 0,001
Placebo	126	9 (7,1)	5,7 [2,6; 11,9]	
Ein OR > 1 zeigt einen Vorteil für Bimekizumab.				
<p>a: Die adjustierte Responderrate, das OR und der p-Wert für den Vergleich von Bimekizumab und Placebo wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Behandlung, Region und MRT/CRP Klassifizierung als Faktoren berechnet.</p> <p>Anmerkung: Ein zwischenzeitlich auftretendes Ereignis wurde definiert als Abbruch der Studienmedikation vor Woche 16 unabhängig von der Ursache.</p> <p>Anmerkung: Das OR bewertet den Composite Estimand unter Berücksichtigung einer klinisch relevanten Verbesserung der Verbesserung des ASDAS um ≥ 2 Punkte (Major Improvement, MI) im Vergleich zu Baseline und unter der Voraussetzung, dass kein zwischenzeitlich auftretendes Ereignis aufgetreten ist.</p> <p>Anmerkung: Patientinnen und Patienten mit fehlenden Daten zur Verbesserung des ASDAS um ≥ 2 Punkte (Major Improvement, MI) zu Woche 16 wurden unabhängig vom Auftreten eines zwischenzeitlich auftretenden Ereignisses als Non-Responder gewertet.</p> <p>Quelle: (7)</p>				

Zu Woche 16 zeigte sich in der Studie BE MOBILE 1 hinsichtlich der Verbesserung des ASDAS um ≥ 2 Punkte (Major Improvement, MI) ein statistisch signifikanter Unterschied, der in einem Vorteil von Bimekizumab gegenüber Placebo resultierte (27,3 % versus 7,1 %, OR [95 %-KI]: 5,43 [2,41; 12,23]; $p < 0,001$).

Im Folgenden wird ASDAS < 2,1 (niedrige Krankheitsaktivität) in Tabelle 4-44 dargestellt.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für ASDAS < 2,1 (niedrige Krankheitsaktivität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 1 (nr-axSpA) (RS)

Woche	Bimekizumab (N = 128) %	Placebo (N = 126) %
ASDAS < 2,1 (niedrige Krankheitsaktivität)^a		
Baseline	0,8	2,4
Woche 16	46,1	21,1
<p>a: Zu der Kategorie ASDAS < 2,1 gehört sowohl die Kategorie ASDAS-ID (< 1,3) und ASDAS-LD (≥ 1,3 bis < 2,1).</p> <p>Anmerkung: Ein zwischenzeitlich auftretendes Ereignis wurde definiert als Abbruch der Studienmedikation vor Woche 16 unabhängig von der Ursache.</p> <p>Anmerkung: Fehlenden Daten in der jeweiligen Woche, denen kein zwischenzeitlich auftretendes Ereignis vorausgegangen ist, wurden mittels multipler Imputation basierend auf den ASDAS-Rohwerten (vor Ableitung des ASDAS-Status) berechnet. Die multiple Imputation wurde basierend auf dem MCMC-Verfahren (für intermittierende fehlende Daten), gefolgt von einer monotonen Regression (für monotone fehlende Daten) durchgeführt.</p> <p>Anmerkung: Die Prozentsätze wurden basierend auf dem mittleren Anteil der mehrfach imputierten Datenbank berechnet.</p> <p>Quelle: (7)</p>		

In der Studie BE MOBILE 1 erreichten 46,1 % der Patientinnen und Patienten im Bimekizumab-Arm eine niedrige Krankheitsaktivität zu Woche 16, gemessen anhand des ASDAS < 2,1. Im Placebo-Arm wurde dieser Schwellenwert nur von 21,1 % der Patientinnen und Patienten erreicht.

BE MOBILE 2

Tabelle 4-45: Ergebnisse für die binären Analysen zur Verbesserung des ASDAS um ≥ 2 Punkte (Major Improvement, MI) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 2 (AS) (RS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Adjustierte Responderrate (%) [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^a
Verbesserung des ASDAS um ≥ 2 Punkte (Major Improvement, MI)				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab	221	57 (25,8)	23,0 [16,2; 31,5]	6,47 [2,67; 15,65] < 0,001
Placebo	111	6 (5,4)	4,4 [1,9; 10,1]	
Ein OR > 1 zeigt einen Vorteil für Bimekizumab.				
<p>a: Die adjustierte Responderrate, das OR und der p-Wert für den Vergleich von Bimekizumab und Placebo wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Behandlung, Region und vorheriger TNF-α-Inhibitor Exposition als Faktoren berechnet.</p> <p>Anmerkung: Ein zwischenzeitlich auftretendes Ereignis wurde definiert als Abbruch der Studienmedikation vor Woche 16 unabhängig von der Ursache.</p> <p>Anmerkung: Das OR bewertet den Composite Estimand unter Berücksichtigung einer klinisch relevanten Verbesserung des ASDAS um ≥ 2 Punkte (Major Improvement, MI) im Vergleich zu Baseline und unter der Voraussetzung, dass kein zwischenzeitlich auftretendes Ereignis aufgetreten ist.</p> <p>Anmerkung: Patientinnen und Patienten mit fehlenden Daten zur Verbesserung des ASDAS um ≥ 2 Punkte (Major Improvement, MI) zu Woche 16 wurden unabhängig vom Auftreten eines zwischenzeitlich auftretenden Ereignisses als Non-Responder gewertet.</p> <p>Quelle: (8)</p>				

Zu Woche 16 zeigte sich in der Studie BE MOBILE 2 hinsichtlich der Verbesserung des ASDAS um ≥ 2 Punkte (Major Improvement, MI) ein statistisch signifikanter Unterschied, der in einem Vorteil von Bimekizumab gegenüber Placebo resultierte (25,8 % versus 5,4 %, OR [95 %-KI]: 6,47 [2,67; 15,65]; $p < 0,001$).

Im Folgenden wird ASDAS < 2,1 (niedrige Krankheitsaktivität) in Tabelle 4-46 dargestellt.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für ASDAS < 2,1 (niedrige Krankheitsaktivität) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 2 (AS) (RS)

Woche	Bimekizumab (N = 221) %	Placebo (N = 111) %
ASDAS < 2,1 (niedrige Krankheitsaktivität)^a		
Baseline	1,4	0
Woche 16	44,8	17,4
<p>a: Zu der Kategorie ASDAS < 2,1 gehört sowohl die Kategorie ASDAS-ID (< 1,3) und ASDAS-LD (≥ 1,3 bis < 2,1).</p> <p>Anmerkung: Ein zwischenzeitlich auftretendes Ereignis wurde definiert als Abbruch der Studienmedikation vor Woche 16 unabhängig von der Ursache.</p> <p>Anmerkung: Fehlenden Daten in der jeweiligen Woche, denen kein zwischenzeitlich auftretendes Ereignis vorausgegangen ist, wurden mittels multipler Imputation basierend auf den ASDAS-Rohwerten (vor Ableitung des ASDAS-Status) berechnet. Die multiple Imputation wurde basierend auf dem MCMC-Verfahren (für intermittierende fehlende Daten), gefolgt von einer monotonen Regression (für monotone fehlende Daten) durchgeführt.</p> <p>Anmerkung: Die Prozentsätze wurden basierend auf dem mittleren Anteil der mehrfach imputierten Datenbank berechnet.</p> <p>Quelle: (8)</p>		

In der Studie BE MOBILE 2 erreichten 44,8 % der Patientinnen und Patienten im Bimekizumab-Arm eine niedrige Krankheitsaktivität zu Woche 16, gemessen anhand des ASDAS < 2,1. Im Placebo-Arm wurde dieser Schwellenwert nur von 17,4 % der Patientinnen und Patienten erreicht.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, siehe Abschnitt 4.2.5.3

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.2 Morbidität - Axiale Arthritis/Spondylitis

4.3.1.3.1.2.2.1 BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-47: Operationalisierung der Endpunkte zum BASDAI

Studie	Operationalisierung
BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2	<p><u>Erhebung</u></p> <p>Der BASDAI setzt sich aus sechs Fragen zu den folgenden Themen zusammen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Müdigkeit/Erschöpfung (Q1) • Schmerzen in Nacken, Rücken oder Hüfte (Wirbelsäulenschmerz) (Q2) • Schmerzen oder Schwellungen in peripheren Gelenken (periphere Arthritis (Q3)) • Enthesitis (Q4) • Intensität der Morgensteifigkeit (Q5) • Dauer der Morgensteifigkeit (Q6) <p>Die Patientin bzw. der Patient beurteilt die Ausprägungen der genannten Symptome in der letzten Woche auf einer NRS von 0 – 10 (0 = am besten, 10 = am schlechtesten). Der BASDAI wird nach folgender Formel berechnet:</p> $\text{BASDAI} = \frac{Q1 + Q2 + Q3 + Q4 + \left(\frac{Q5 + Q6}{2}\right)}{5}$ <p>Der BASDAI kann Werte zwischen 0 und 10 annehmen, wobei ein geringerer Wert eine niedrigere Krankheitsaktivität bedeutet. Falls eine Frage nicht beantwortet wurde, wird die Summe der übrigen Fragen durch die Anzahl der beantworteten Fragen geteilt. Falls mehr als eine Frage nicht beantwortet wurde, wird der BASDAI als fehlend gewertet. In den Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 hatten gemäß der Einschlusskriterien alle Patientinnen und Patienten einen BASDAI ≥ 4 zu Baseline.</p> <p><u>Analysen</u></p> <p>Für die Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des BASDAI zu Baseline zu Woche 16 <p><u>Analyse-Set</u></p> <p>Die Auswertung des Endpunktes zum BASDAI erfolgte auf Basis des RS.</p>

Studie	Operationalisierung	
	<u>Statistische Methoden</u>	
	Endpunkt	Analyse
	<ul style="list-style-type: none"> Änderung des BASDAI zu Baseline zu Woche 16 	<p>Die Berechnung der LS-MW (SE) und der LS-MW-Differenz einschließlich des 95 %-KIs und p-Wertes erfolgte in den Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 mittels ANCOVA und schließt die Behandlung, Region und MRT/CRP Klassifizierung (BE MOBILE 1) bzw. vorherige TNF-α-Inhibitor Exposition (BE MOBILE 2) als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate ein.</p> <p>Fehlende Werte wurden mittels referenzbasierter multipler Imputation imputiert.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum BASDAI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt BASDAI für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

BE MOBILE 1

Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Änderung des BASDAI zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 1 (nr-axSpA) (RS)

Studienarm	N	Änderung zu Baseline		Vergleich gegen Placebo
		n	LS-MW (SE) ^a	LS-MW-Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a
Änderung des BASDAI zu Baseline				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab	128	128	-3,07 (0,21)	-1,51 [-2,04; -0,98] < 0,001
Placebo	126	126	-1,55 (0,22)	
Eine LS-MW-Differenz < 0 zeigt einen Vorteil für Bimekizumab an.				
<p>a: Die Berechnung der LS-MW (SE) und der LS-MW-Differenz einschließlich des 95 %-KIs und p-Wertes erfolgte mittels ANCOVA und schließt die Behandlung, Region, MRT/CRP Klassifizierung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate ein.</p> <p>Anmerkung: Ein zwischenzeitlich auftretendes Ereignis wurde definiert als Abbruch der Studienmedikation vor Woche 16 unabhängig von der Ursache.</p> <p>Anmerkung: Fehlende Daten zu Woche 16 und Daten nach einem zwischenzeitlich auftretenden Ereignis (die als „fehlend“ gewertet wurden) wurden mittels referenzbasierter multipler Imputation imputiert. Die Daten der Placebogruppe wurden als Referenz verwendet.</p> <p>Quelle: (7)</p>				

In der Studie BE MOBILE 1 zeigte sich für die Änderung des BASDAI zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline ein statistisch signifikanter Unterschied, der in einem Vorteil zugunsten von Bimekizumab gegenüber Placebo resultierte: LS-MW-Differenz [95 %-KI]: -1,51 [-2,04; -0,98]; $p < 0,001$. Die Änderung des LS-MW zu Baseline betrug für den Bimekizumab-Arm -3,07 Punkte und für den Placebo-Arm -1,55 Punkte.

BE MOBILE 2

Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Änderung des BASDAI zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 2 (AS) (RS)

Studienarm	N	Änderung zu Baseline		Vergleich gegen Placebo
		n	LS-MW (SE) ^a	LS-MW-Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a
Änderung des BASDAI zu Baseline				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab	221	221	-2,74 (0,17)	-1,04 [-1,48; -0,59] < 0,001
Placebo	111	111	-1,70 (0,21)	
Eine LS-MW-Differenz < 0 zeigt einen Vorteil für Bimekizumab an.				
<p>a: Die Berechnung der LS-MW (SE) und der LS-MW-Differenz einschließlich des 95 %-KIs und p-Wertes erfolgte mittels ANCOVA und schließt die Behandlung, Region und vorheriger TNF-α-Inhibitor Exposition als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate ein.</p> <p>Anmerkung: Ein zwischenzeitlich auftretendes Ereignis wurde definiert als Abbruch der Studienmedikation vor Woche 16 unabhängig von der Ursache.</p> <p>Anmerkung: Fehlende Daten zu Woche 16 und Daten nach einem zwischenzeitlich auftretenden Ereignis (die als „fehlend“ gewertet wurden) wurden mittels referenzbasierter multipler Imputation imputiert. Die Daten der Placebogruppe wurden als Referenz verwendet.</p> <p>Quelle: (8)</p>				

In der Studie BE MOBILE 2 zeigte sich für die Änderung des BASDAI zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline ein statistisch signifikanter Unterschied, der in einem Vorteil zugunsten von Bimekizumab gegenüber Placebo resultierte: LS-MW-Differenz [95 %-KI]: -1,04 [-1,48; -0,59]; $p < 0,001$. Die Änderung des LS-MW zu Baseline betrug für den Bimekizumab-Arm -2,74 Punkte und für den Placebo-Arm -1,70 Punkte.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, siehe Abschnitt 4.2.5.3

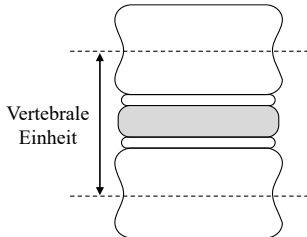
Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.3 Morbidität - Bildgebende Verfahren

4.3.1.3.1.2.3.1 ASspiMRI-a (Berlin modification) Score (Ankylosing Spondylitis spine MRI-activity (Berlin modification) Score)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-51: Operationalisierung der Endpunkte zum ASspiMRI-a (Berlin modification) Score

Studie	Operationalisierung
BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2	<p><u>Erhebung</u></p> <p>Für die Ermittlung des ASspiMRI-a (Berlin modification) Scores werden STIR-Sequenzen von der Wirbelsäule mittels MRT aufgenommen. Anhand dieser wird die aktive Veränderung an 23 VU der Wirbelsäule (von C2 bis S1) quantifiziert. Eine VU ist definiert als Bereich zwischen zwei virtuellen Linien durch die Mitte benachbarter Wirbel (Quelle: Modifiziert nach (61)</p> <p>Abbildung 4-8).</p>  <p style="text-align: right;">Quelle: Modifiziert nach (61)</p> <p>Abbildung 4-8: Definition einer vertebrale Einheit für die Begutachtung der Wirbelsäule im MRT mittels ASspiMRI-a (Berlin modification) Score.</p> <p>In jeder VU wird eine aktive Entzündung anhand der Ausprägung eines Knochenmarködems mit einem Score von 0 bis 3 bewertet. Die Subscores aller 23 VU werden zum ASspiMRI-a (Berlin modification) Gesamtscore aufsummiert, sodass dieser Werte von 0 bis 69 annehmen kann. Je niedriger der ASspiMRI-a (Berlin modification) Score, desto geringer ist die aktive Entzündung der Wirbelsäule.</p> <p>In den Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 wurde der ASspiMRI-a (Berlin modification) Score nur bei Patientinnen und Patienten erhoben, die an der optionalen MRT-Teilstudie teilgenommen haben. Für die Auswertung des ASspiMRI-a (Berlin modification) Score musste ein MRT der Wirbelsäule zu einem beliebigen Zeitpunkt vor Baseline und ein weiteres +/- 3 Wochen vor bzw. nach der Woche 16 Visite vorliegen.</p> <p><u>Analysen</u></p> <p>Für die Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des ASspiMRI-a (Berlin modification) Scores zu Baseline zu Woche 16 <p><u>Analyse-Set</u></p> <p>Die Auswertung des Endpunktes zum ASspiMRI-a (Berlin modification) Score erfolgte auf Basis des RS für Patientinnen und Patienten, die an der MRT-Teilstudie teilnahmen.</p>

Studie	Operationalisierung				
	<p><u>Statistische Methoden</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Analyse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> Änderung des ASspiMRI-a (Berlin modification) Scores zu Baseline zu Woche 16 </td> <td> <p>Für den ASspiMRI-a (Berlin Modification) Score werden im Dossier MW und SD dargestellt, da eine LS-MW-Differenz in den Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 nicht berechnet wurde.</p> <p>Fehlende Werte wurden nicht imputiert, sondern die Analysen basieren auf den tatsächlich beobachteten Fällen (Observed Cases).</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Analyse	<ul style="list-style-type: none"> Änderung des ASspiMRI-a (Berlin modification) Scores zu Baseline zu Woche 16 	<p>Für den ASspiMRI-a (Berlin Modification) Score werden im Dossier MW und SD dargestellt, da eine LS-MW-Differenz in den Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 nicht berechnet wurde.</p> <p>Fehlende Werte wurden nicht imputiert, sondern die Analysen basieren auf den tatsächlich beobachteten Fällen (Observed Cases).</p>
Endpunkt	Analyse				
<ul style="list-style-type: none"> Änderung des ASspiMRI-a (Berlin modification) Scores zu Baseline zu Woche 16 	<p>Für den ASspiMRI-a (Berlin Modification) Score werden im Dossier MW und SD dargestellt, da eine LS-MW-Differenz in den Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 nicht berechnet wurde.</p> <p>Fehlende Werte wurden nicht imputiert, sondern die Analysen basieren auf den tatsächlich beobachteten Fällen (Observed Cases).</p>				

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum ASspiMRI-a (Berlin modification) Score in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	A äquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt ASspiMRI-a (Berlin modification) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

BE MOBILE 1

Tabelle 4-53: Ergebnisse für die Änderung des ASspiMRI-a (Berlin Modification) Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 1 (nr-axSpA) (RS)

Studienarm	N ^a	Baseline		Änderung zu Baseline		
		n	MW (SD)	n	absoluter Baseline MW ^b	MW (SD)
Änderung des ASspiMRI-a (Berlin Modification) Scores zu Baseline						
<i>Woche 16</i>						
Bimekizumab	79	79	1,58 (2,63)	74	1,43	-0,36 (2,14)
Placebo	67	67	1,58 (2,91)	60	1,52	0,03 (1,39)
<p>a: Es wurden nur Patientinnen und Patienten in diese Analyse eingeschlossen, die an der MRT-Teilstudie teilnahmen.</p> <p>b: Es wurden nur Patientinnen und Patienten in diese Analyse eingeschlossen, die an der MRT-Teilstudie teilnahmen und bei denen ein MRT zu Woche 16 und zu Baseline vorlag.</p> <p>Mindestens zwei (bis zu drei) unabhängige Gutachterinnen bzw. Gutachtern überprüften die Bewertungen und gaben einen Score ab. Bei zwei Gutachterinnen bzw. Gutachtern wurde der Durchschnitt der beiden Scores für die Analysen verwendet. Bei drei Gutachterinnen und Gutachtern wurde der Durchschnitt der beiden nächstgelegenen Scores berücksichtigt. In beiden Fällen konnte die Ableitung zu nicht-ganzzahligen ASspiMRI-a Scores führen.</p> <p>Quelle: (7)</p>						

In der Studie BE MOBILE 1 zeigte sich für die Änderung des ASspiMRI-a (Berlin Modification) Scores zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline ein Vorteil von Bimekizumab gegenüber Placebo: Die Änderung des MW zu Baseline betrug für den Bimekizumab-Arm -0,36 und für den Placebo-Arm 0,03. Die MW zu Baseline waren in beiden Armen vergleichbar.

BE MOBILE 2

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Änderung des ASspiMRI-a (Berlin Modification) Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 2 (AS) (RS)

Studienarm	N ^a	Baseline		Änderung zu Baseline		
		n	MW (SD)	n	absoluter Baseline MW ^b	MW (SD)
Änderung des ASspiMRI-a (Berlin Modification) Scores zu Baseline						
<i>Woche 16</i>						
Bimekizumab	89	89	3,25 (4,54)	81	3,27	-2,23 (3,62)
Placebo	48	48	3,15 (4,07)	46	3,12	-0,34 (1,59)
<p>a: Es wurden nur Patientinnen und Patienten in diese Analyse eingeschlossen, die an der MRT-Teilstudie teilnahmen.</p> <p>b: Es wurden nur Patientinnen und Patienten in diese Analyse eingeschlossen, die an der MRT-Teilstudie teilnahmen und bei denen ein MRT zu Woche 16 und zu Baseline vorlag.</p> <p>Mindestens zwei (bis zu drei) unabhängige Gutachterinnen bzw. Gutachtern überprüften die Bewertungen und gaben einen Score ab. Bei zwei Gutachterinnen bzw. Gutachtern wurde der Durchschnitt der beiden Scores für die Analysen verwendet. Bei drei Gutachterinnen und Gutachtern wurde der Durchschnitt der beiden nächstgelegenen Scores berücksichtigt. In beiden Fällen konnte die Ableitung zu nicht-ganzzahligen ASspiMRI-a Scores führen.</p> <p>Quelle: (8)</p>						

In der Studie BE MOBILE 2 zeigte sich für die Änderung des ASspiMRI-a (Berlin Modification) Scores zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline ein Vorteil von Bimekizumab gegenüber Placebo: Die Änderung des MW zu Baseline betrug für den Bimekizumab-Arm -2,23 und für den Placebo-Arm -0,34. Die MW zu Baseline waren in beiden Armen vergleichbar.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, siehe Abschnitt 4.2.5.3

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.3.2 SPARCC SIJ MRI Score (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada Sacroiliac Joint MRI Score)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-55: Operationalisierung der Endpunkte zum SPARCC SIJ MRI Score

Studie	Operationalisierung				
BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2	<p><u>Erhebung</u></p> <p>Der SPARCC SIJ MRI Score wird aus der Aufnahme von STIR-Sequenzen der Iliosakralgelenke im MRT ermittelt, wobei ein erhöhtes STIR-Signal für ein Knochenmarködem steht. Für die Berechnung des SPARCC SIJ MRI Scores werden sechs aufeinanderfolgende Frontalschnitte beider Iliosakralgelenke aufgenommen und bewertet. In jedem Frontalschnitt werden beide Iliosakralgelenke jeweils in vier Quadranten aufgeteilt (oberes Darmbein, unteres Darmbein, oberes Sakralgelenk und unteres Sakralgelenk). Jeder der vier Quadranten beider Iliosakralgelenke wird auf das Vorhandensein eines erhöhten Signals (Knochenmarködems) in der STIR-Sequenz untersucht und mit 0 = normales Signal oder 1 = erhöhtes Signal bewertet. Liegt ein Knochenmarködem vor, wird pro Iliosakralgelenk zusätzlich die Intensität und Tiefe beurteilt. Ein besonders starkes Signal erhöht den Score pro betroffenem Iliosakralgelenk um eins. Eine Tiefe des erhöhten Signals (Knochenmarködems) von ≥ 1 cm von der Gelenkoberfläche erhöht den Score ebenfalls um eins. Der maximale Score eines Frontalschnitts beider Iliosakralgelenke beträgt 12. Die Scores der sechs aufeinanderfolgenden Frontalschnitte werden aufsummiert, sodass der SPARCC SIJ MRI Gesamtscore Werte zwischen 0 und 72 annehmen kann. Je höher der SPARCC SIJ MRI Score, desto ausgeprägter ist die Entzündung der Iliosakralgelenke.</p> <p>In den Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 wurde der SPARCC SIJ MRI Score nur bei Patientinnen und Patienten berechnet, die an der optionalen MRT-Teilstudie teilgenommen haben. Für die Auswertung des SPARCC SIJ MRI Score musste ein MRT der Iliosakralgelenke zu einem beliebigen Zeitpunkt vor Baseline und ein weiteres +/- 3 Wochen vor bzw. nach der Woche 16 Visite vorliegen.</p> <p><u>Analysen</u></p> <p>Für die Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des SPARCC SIJ MRI Scores zu Baseline zu Woche 16 <p><u>Analyse-Set</u></p> <p>Die Auswertung des Endpunktes zum SPARCC SIJ MRI Score erfolgte auf Basis des RS.</p> <p><u>Statistische Methoden</u></p>				
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="363 1507 866 1541">Endpunkt</th> <th data-bbox="882 1507 1394 1541">Analyse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="363 1552 866 1843"> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des SPARCC SIJ MRI Scores zu Baseline zu Woche 16 </td> <td data-bbox="882 1552 1394 1843"> <p>Für den SPARCC SIJ MRI Score werden im Dossier MW und SD dargestellt, da eine LS-MW-Differenz in den Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 nicht berechnet wurde.</p> <p>Fehlende Werte wurden nicht imputiert, sondern die Analysen basieren auf den tatsächlich beobachteten Fällen (Observed Cases).</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Analyse	<ul style="list-style-type: none"> • Änderung des SPARCC SIJ MRI Scores zu Baseline zu Woche 16 	<p>Für den SPARCC SIJ MRI Score werden im Dossier MW und SD dargestellt, da eine LS-MW-Differenz in den Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 nicht berechnet wurde.</p> <p>Fehlende Werte wurden nicht imputiert, sondern die Analysen basieren auf den tatsächlich beobachteten Fällen (Observed Cases).</p>	
Endpunkt	Analyse				
<ul style="list-style-type: none"> • Änderung des SPARCC SIJ MRI Scores zu Baseline zu Woche 16 	<p>Für den SPARCC SIJ MRI Score werden im Dossier MW und SD dargestellt, da eine LS-MW-Differenz in den Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 nicht berechnet wurde.</p> <p>Fehlende Werte wurden nicht imputiert, sondern die Analysen basieren auf den tatsächlich beobachteten Fällen (Observed Cases).</p>				

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum SPARCC SIJ MRI Score in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt SPARCC SIJ MRI Score für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

BE MOBILE 1

Tabelle 4-57: Ergebnisse für die Änderung des SPARCC SIJ MRI Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 1 (nr-axSpA) (RS)

Studienarm	N ^a	Baseline		Änderung zu Baseline		
		n	MW (SD)	n	absoluter Baseline MW ^b	MW (SD)
Änderung des SPARCC SIJ MRI Scores zu Baseline						
<i>Woche 16</i>						
Bimekizumab	82	82	8,02 (9,94)	78	8,13	-6,15 (9,99)
Placebo	70	70	9,79 (12,62)	62	10,55	-1,56 (8,23)
<p>a: Es wurden nur Patientinnen und Patienten in diese Analyse eingeschlossen, die an der MRT-Teilstudie teilnahmen.</p> <p>b: Es wurden nur Patientinnen und Patienten in diese Analyse eingeschlossen, die an der MRT-Teilstudie teilnahmen und bei denen ein MRT zu Woche 16 und Baseline vorlag.</p> <p>Anmerkung: Mindestens zwei (bis zu drei) unabhängige Gutachterinnen bzw. Gutachtern überprüften die Bewertungen und gaben einen Score ab. Bei zwei Gutachterinnen bzw. Gutachtern wurde der Durchschnitt der beiden Scores für die Analysen verwendet. Bei drei Gutachterinnen und Gutachtern wurde der Durchschnitt der beiden nächstgelegenen Scores berücksichtigt. In beiden Fällen konnte die Ableitung zu nicht-ganzzahligen SPARCC SIJ MRI Scores führen.</p> <p>Quelle: (7)</p>						

In der Studie BE MOBILE 1 zeigte sich für die Änderung des SPARCC SIJ MRI Scores zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline ein Vorteil von Bimekizumab gegenüber Placebo: Die Änderung des MW zu Baseline betrug für den Bimekizumab-Arm -6,15 und für den Placebo-Arm -1,56. Die MW zu Baseline waren in beiden Armen vergleichbar.

BE MOBILE 2

Tabelle 4-58: Ergebnisse für die Änderung des SPARCC SIJ MRI Scores aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 2 (AS) (RS)

Studienarm	N ^a	Baseline		Änderung zu Baseline		
		n	MW (SD)	n	absoluter Baseline MW ^b	MW (SD)
Änderung des SPARCC SIJ MRI Scores zu Baseline						
<i>Woche 16</i>						
Bimekizumab	90	90	5,39 (8,39)	81	5,91	-4,51 (7,77)
Placebo	48	48	3,79 (6,05)	46	3,96	0,59 (5,27)
<p>a: Es wurden nur Patientinnen und Patienten in diese Analyse eingeschlossen, die an der MRT-Teilstudie teilnahmen.</p> <p>b: Es wurden nur Patientinnen und Patienten in diese Analyse eingeschlossen, die an der MRT-Teilstudie teilnahmen und bei denen ein MRT zu Woche 16 und Baseline vorlag.</p> <p>Anmerkung: Mindestens zwei (bis zu drei) unabhängige Gutachterinnen bzw. Gutachtern überprüften die Bewertungen und gaben einen Score ab. Bei zwei Gutachterinnen bzw. Gutachtern wurde der Durchschnitt der beiden Scores für die Analysen verwendet. Bei drei Gutachterinnen und Gutachtern wurde der Durchschnitt der beiden nächstgelegenen Scores berücksichtigt. In beiden Fällen konnte die Ableitung zu nicht-ganzzahligen SPARCC SIJ MRI Scores führen.</p> <p>Quelle: (8)</p>						

In der Studie BE MOBILE 2 zeigte sich für die Änderung des SPARCC SIJ MRI Scores zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline ein Vorteil von Bimekizumab gegenüber Placebo: Die Änderung des MW zu Baseline betrug für den Bimekizumab-Arm -4,51 und für den Placebo-Arm 0,59. Die MW zu Baseline waren in beiden Armen vergleichbar.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, siehe Abschnitt 4.2.5.3

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.4 Morbidität - Enthesitis**4.3.1.3.1.2.4.1 MASES Index (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Index)**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-59: Operationalisierung der Endpunkte zum MASES Index

Studie	Operationalisierung
BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2	<p><u>Erhebung</u></p> <p>Der MASES Index bewertet die Schwere einer Enthesitis (Intensität und Ausmaß) an den folgenden 13 Enthesen: costochondrale Gelenke (gelenkige Verbindungen zwischen den Rippenknochen und den Rippenknorpeln) 1 und 7, Spina iliaca anterior superior, hintere obere Darmbeinstachel, Beckenkamm, Achillessehnenansatz (alle beidseitig) und des Dornfortsatzes des fünften Lendenwirbels (einseitig). Jede der 13 Enthesen wird mit 0 = keine Enthesitis oder 1 = Vorliegen einer Enthesitis bewertet, sodass der MASES Index Werte von 0 bis 13 annehmen kann. Je höher der MASES Index, desto ausgeprägter ist die Enthesitis. Ein MASES Index = 0 entspricht einem Enthesitis-freien Status.</p> <p>In den Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 wurde der MASES Index nur für Patientinnen und Patienten mit Enthesitis (MASES Index > 0) zu Baseline analysiert.</p> <p><u>Analysen</u></p> <p>Für die Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MASES Index = 0 zu Woche 16 • Änderung des MASES Index zu Baseline zu Woche 16 <p><u>Analyse-Set</u></p> <p>Die Auswertung der Endpunkte zum MASES Index erfolgte auf Basis des RS.</p>

Studie	Operationalisierung	
	<u>Statistische Methoden</u>	
	Endpunkt	Analyse
	<ul style="list-style-type: none"> MASES Index = 0 zu Woche 16 	Die adjustierte Responderrate, das OR und der p-Wert für den Vergleich von Bimekizumab und Placebo wurden in den Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Behandlung, Region und MRT/CRP Klassifizierung (BE MOBILE 1) bzw. vorheriger TNF- α -Inhibitor Exposition (BE MOBILE 2) als Faktoren berechnet. Fehlende Werte wurden mittel NRI imputiert.
	<ul style="list-style-type: none"> Änderung des MASES Index zu Baseline zu Woche 16 	Die Berechnung der LS-MW (SE) und der LS-MW-Differenz einschließlich des 95 %-KIs und p-Wertes erfolgte in den Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 mittels ANCOVA und schließt die Behandlung, Region und MRT/CRP Klassifizierung (BE MOBILE 1) bzw. vorherige TNF- α -Inhibitor Exposition (BE MOBILE 2) als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate ein. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation (MCMC-Verfahren und monotone Regression) imputiert.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum MASES Index in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt MASES Index für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

BE MOBILE 1

Tabelle 4-61: Ergebnisse für die binären Analysen zum MASES Index aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 1 (nr-axSpA) (RS)

Studienarm	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Adjustierte Responderrate (%) [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] p-Wert ^b
MASES Index = 0				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab	94	48 (51,1)	44,8 [31,7; 58,7]	3,49 [1,84; 6,62] < 0,001
Placebo	92	22 (23,9)	18,9 [10,9; 30,8]	
Ein OR > 1 zeigt einen Vorteil für Bimekizumab.				
<p>a: Der MASES Index wurde nur bei Patientinnen und Patienten mit Enthesitis zu Baseline (MASES Index > 0) ausgewertet.</p> <p>b: Die adjustierte Responderrate, das OR und der p-Wert für den Vergleich von Bimekizumab und Placebo wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Behandlung, Region und MRT/CRP Klassifizierung als Faktoren berechnet.</p> <p>Anmerkung: Ein zwischenzeitlich auftretendes Ereignis wurde definiert als Abbruch der Studienmedikation vor Woche 16 unabhängig von der Ursache.</p> <p>Anmerkung: Das OR bewertet den Composite Estimand unter Berücksichtigung einer klinisch relevanten Verbesserung des MASES Index = 0 im Vergleich zu Baseline und unter der Voraussetzung, dass kein zwischenzeitlich auftretendes Ereignis aufgetreten ist.</p> <p>Anmerkung: Patientinnen und Patienten mit fehlendem Enthesitis-freien Status (MASES Index = 0) wurden unabhängig vom Auftreten eines zwischenzeitlich auftretenden Ereignisses als Non-Responder gewertet.</p> <p>Quelle: (7)</p>				

Zu Woche 16 zeigte sich in der Studie BE MOBILE 1 hinsichtlich des MASES Index = 0 ein statistisch signifikanter Unterschied, der in einem Vorteil zugunsten von Bimekizumab gegenüber Placebo resultierte (51,1 % versus 23,9 %, OR [95 %-KI]: 3,49 [1,84; 6,62]; p < 0,001).

Im Folgenden wird die Änderung des MASES Index zu Baseline in Tabelle 4-62 dargestellt.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für die Änderung des MASES Index zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 1 (nr-axSpA) (RS)

Studienarm	N ^a	Änderung zu Baseline		Vergleich gegen Placebo
		n	LS-MW (SE) ^a	LS-MW-Differenz [95 %-KI] p-Wert ^b
Änderung des MASES Index zu Baseline				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab	94	94	-2,16 (0,37)	-1,06 [-1,88; -0,23] 0,013
Placebo	92	92	-1,11 (0,38)	
Eine LS-MW-Differenz < 0 zeigt einen Vorteil für Bimekizumab an.				
<p>a: Der MASES Index wurde nur bei Patientinnen und Patienten mit Enthesitis zu Baseline (MASES Index > 0) ausgewertet.</p> <p>b: Die Berechnung der LS-MW (SE) und der LS-MW-Differenz einschließlich des 95 %-KIs und p-Wertes erfolgte mittels ANCOVA und schließt die Behandlung, Region und MRT/CRP Klassifizierung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate ein.</p> <p>Anmerkung: Es wurde ein Estimand Ansatz verwendet, der basierend auf einer hypothetischen Strategie die Behandlungsunterschiede so beurteilt, als hätte das beobachtete zwischenzeitlich auftretende Ereignis nicht stattgefunden. Die Ergebnisse für Patientinnen und Patienten ohne zwischenzeitlich auftretendes Ereignis entsprachen den Beobachtungen. Bei Patientinnen und Patienten mit zwischenzeitlich auftretendem Ereignis, wurden diese behandelt, als hätten sie die randomisierte Studienmedikation bis Woche 16 abgeschlossen.</p> <p>Anmerkung: Bei Patientinnen und Patienten mit fehlenden Daten zu Woche 16 (einschließlich der beobachteten Daten nach einem zwischenzeitlich auftretenden Ereignis, die als fehlend eingestuft wurden) wurden fehlende Daten mittels multipler Imputation basierend auf dem MCMC-Verfahren (für intermittierende fehlende Daten), gefolgt von einer monotonen Regression (für monotone fehlende Daten) berechnet.</p> <p>Quelle: (7)</p>				

In der Studie BE MOBILE 1 zeigte sich für die Änderung des MASES Index zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline ein statistisch signifikanter Unterschied, der in einem Vorteil zugunsten von Bimekizumab gegenüber Placebo resultierte: LS-MW-Differenz [95 %-KI]: -1,06 [-1,88; -0,23]; p = 0,013. Die Änderung des LS-MW zu Baseline betrug für den Bimekizumab-Arm -2,16 Punkte und für den Placebo-Arm -1,11 Punkte.

BE MOBILE 2

Tabelle 4-63: Ergebnisse für die binären Analysen zum MASES Index aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 2 (AS) (RS)

Studienarm	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Adjustierte Responderrate (%) [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] p-Wert ^a
MASES Index = 0				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab	132	68 (51,5)	43,8 [33,1; 55,0]	2,47 [1,30; 4,68] 0,006
Placebo	67	22 (32,8)	23,9 [14,5; 36,9]	
Ein OR > 1 zeigt einen Vorteil für Bimekizumab.				
<p>a: Der MASES Index wurde nur bei Patientinnen und Patienten mit Enthesitis zu Baseline (MASES Index > 0) ausgewertet.</p> <p>b: Die adjustierte Responderrate, das OR und der p-Wert für den Vergleich von Bimekizumab und Placebo wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Behandlung, Region und vorheriger TNF-α-Inhibitor Exposition als Faktoren berechnet.</p> <p>Anmerkung: Ein zwischenzeitlich auftretendes Ereignis wurde definiert als Abbruch der Studienmedikation vor Woche 16 unabhängig von der Ursache.</p> <p>Anmerkung: Das OR bewertet den Composite Estimand unter Berücksichtigung einer klinisch relevanten Verbesserung des MASES Index = 0 im Vergleich zu Baseline und unter der Voraussetzung, dass kein zwischenzeitlich auftretendes Ereignis aufgetreten ist.</p> <p>Anmerkung: Patientinnen und Patienten mit fehlendem Enthesitis-freien Status (MASES Index = 0) wurden unabhängig vom Auftreten eines zwischenzeitlich auftretenden Ereignisses als Non-Responder gewertet.</p> <p>Quelle: (8)</p>				

Zu Woche 16 zeigte sich in der Studie BE MOBILE 2 hinsichtlich des MASES Index = 0 ein statistisch signifikanter Unterschied, der in einem Vorteil zugunsten von Bimekizumab gegenüber Placebo resultierte (51,5 % versus 32,8 %, OR [95 %-KI]: 2,47 [1,30; 4,68]; p = 0,006).

Im Folgenden wird die Änderung des MASES Index zu Baseline in Tabelle 4-64 dargestellt.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für die Änderung des MASES Index zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 2 (AS) (RS)

Studienarm	N ^a	Änderung zu Baseline		Vergleich gegen Placebo
		n	LS-MW (SE) ^a	LS-MW-Differenz [95 %-KI] p-Wert ^b
Änderung des MASES Index zu Baseline				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab	132	132	-2,12 (0,26)	-1,08 [-1,79; -0,38] 0,003
Placebo	67	67	-1,04 (0,33)	
Eine LS-MW-Differenz < 0 zeigt einen Vorteil für Bimekizumab an.				
<p>a: Der MASES Index wurde nur bei Patientinnen und Patienten mit Enthesitis zu Baseline (MASES Index > 0) ausgewertet.</p> <p>b: Die Berechnung der LS-MW (SE) und der LS-MW-Differenz einschließlich des 95 %-KIs und p-Wertes erfolgte mittels ANCOVA und schließt die Behandlung, Region und vorheriger TNF-α-Inhibitor Exposition als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate ein.</p> <p>Anmerkung: Ein zwischenzeitlich auftretendes Ereignis wurde definiert als Abbruch der Studienmedikation vor Woche 16 unabhängig von der Ursache.</p> <p>Anmerkung: Es wurde ein Estimand Ansatz verwendet, der basierend auf einer hypothetischen Strategie die Behandlungsunterschiede so beurteilt, als hätte das beobachtete zwischenzeitlich auftretende Ereignis nicht stattgefunden. Die Ergebnisse für Patientinnen und Patienten ohne zwischenzeitlich auftretendes Ereignis entsprachen den Beobachtungen. Bei Patientinnen und Patienten mit zwischenzeitlich auftretendem Ereignis, wurden diese behandelt, als hätten sie die randomisierte Studienmedikation bis Woche 16 abgeschlossen.</p> <p>Anmerkung: Bei Patientinnen und Patienten mit fehlenden Daten zu Woche 16 (einschließlich der beobachteten Daten nach einem zwischenzeitlich auftretenden Ereignis, die als fehlend eingestuft wurden) wurden fehlende Daten mittels multipler Imputation basierend auf dem MCMC-Verfahren (für intermittierende fehlende Daten), gefolgt von einer monotonen Regression (für monotone fehlende Daten) berechnet.</p> <p>Quelle: (8)</p>				

In der Studie BE MOBILE 2 zeigte sich für die Änderung des MASES Index zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline ein statistisch signifikanter Unterschied, der in einem Vorteil zugunsten von Bimekizumab gegenüber Placebo resultierte: LS-MW-Differenz [95 %-KI]: -1,08 [-1,79; -0,38]; p = 0,003. Die Änderung des LS-MW zu Baseline betrug für den Bimekizumab-Arm -2,12 Punkte und für den Placebo-Arm -1,04 Punkte.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, siehe Abschnitt 4.2.5.3

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.5 Morbidität - Nächtlicher Wirbelsäulenschmerz**4.3.1.3.1.2.5.1 Nächtlicher Wirbelsäulenschmerz NRS (Numerische Rating-Skala)**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-65: Operationalisierung der Endpunkte zum nächtlichen Wirbelsäulenschmerz (NRS)

Studie	Operationalisierung				
BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2	<p><u>Erhebung</u></p> <p>Der nächtliche Wirbelsäulenschmerz wird erfasst, indem die Patientin bzw. der Patient diesen auf einer NRS von 0 (kein Schmerz) bis 10 (starke Schmerzen) beurteilt. Hierbei soll die Patientin bzw. der Patient die durchschnittliche Stärke des nächtlichen Wirbelsäulenschmerzes der vergangenen Woche berücksichtigen.</p> <p><u>Analysen</u></p> <p>Für die Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des nächtlichen Wirbelsäulenschmerzes (NRS) zu Baseline zu Woche 16 <p><u>Analyse-Set</u></p> <p>Die Auswertung des Endpunktes zum nächtlichen Wirbelsäulenschmerz (NRS) erfolgte auf Basis des RS.</p> <p><u>Statistische Methoden</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Analyse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des nächtlichen Wirbelsäulenschmerzes (NRS) zu Baseline zu Woche 16 </td> <td> <p>Die Berechnung der LS-MW (SE) und der LS-MW-Differenz einschließlich des 95 %-KIs und p-Wertes erfolgte in den Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 mittels ANCOVA und schließt die Behandlung, Region und MRT/CRP Klassifizierung (BE MOBILE 1) bzw. vorherige TNF-α-Inhibitor Exposition (BE MOBILE 2) als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate ein.</p> <p>Fehlende Werte wurden mittels referenzbasierter multipler Imputation imputiert.</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Analyse	<ul style="list-style-type: none"> • Änderung des nächtlichen Wirbelsäulenschmerzes (NRS) zu Baseline zu Woche 16 	<p>Die Berechnung der LS-MW (SE) und der LS-MW-Differenz einschließlich des 95 %-KIs und p-Wertes erfolgte in den Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 mittels ANCOVA und schließt die Behandlung, Region und MRT/CRP Klassifizierung (BE MOBILE 1) bzw. vorherige TNF-α-Inhibitor Exposition (BE MOBILE 2) als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate ein.</p> <p>Fehlende Werte wurden mittels referenzbasierter multipler Imputation imputiert.</p>
Endpunkt	Analyse				
<ul style="list-style-type: none"> • Änderung des nächtlichen Wirbelsäulenschmerzes (NRS) zu Baseline zu Woche 16 	<p>Die Berechnung der LS-MW (SE) und der LS-MW-Differenz einschließlich des 95 %-KIs und p-Wertes erfolgte in den Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 mittels ANCOVA und schließt die Behandlung, Region und MRT/CRP Klassifizierung (BE MOBILE 1) bzw. vorherige TNF-α-Inhibitor Exposition (BE MOBILE 2) als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate ein.</p> <p>Fehlende Werte wurden mittels referenzbasierter multipler Imputation imputiert.</p>				

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum nächtlichen Wirbelsäulenschmerz (NRS) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt nächtlicher Wirbelsäulenschmerz (NRS) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

BE MOBILE 1

Tabelle 4-67: Ergebnisse für die Änderung des nächtlichen Wirbelsäulenschmerzes (NRS) zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 1 (nr-axSpA) (RS)

Studienarm	N	Änderung zu Baseline		Vergleich gegen Placebo
		n	LS-MW (SE) ^a	LS-MW-Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a
Änderung des nächtlichen Wirbelsäulenschmerzes (NRS) zu Baseline				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab	128	128	-3,51 (0,25)	-1,80 [-2,42; -1,18] < 0,001
Placebo	126	126	-1,71 (0,27)	
Eine LS-MW-Differenz < 0 zeigt einen Vorteil für Bimekizumab an.				
a: Die Berechnung der LS-MW (SE) und der LS-MW-Differenz einschließlich des 95 %-KIs und p-Wertes erfolgte mittels ANCOVA und schließt die Behandlung, Region und MRT/CRP Klassifizierung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate ein.				
Anmerkung: Ein zwischenzeitlich auftretendes Ereignis wurde definiert als Abbruch der Studienmedikation vor Woche 16 unabhängig von der Ursache.				
Anmerkung: Fehlende Daten zu Woche 16 und Daten nach einem zwischenzeitlich auftretenden Ereignis (die als „fehlend“ gewertet wurden) wurden mittels referenzbasierter multipler Imputation imputiert. Die Daten der Placebogruppe wurden als Referenz verwendet.				
Quelle: (7)				

In der Studie BE MOBILE 1 zeigte sich für die Änderung des nächtlichen Wirbelsäulenschmerzes (NRS) zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline ein statistisch signifikanter Unterschied, der in einem Vorteil zugunsten von Bimekizumab gegenüber Placebo resultierte: LS-MW-Differenz [95 %-KI]: -1,80 [-2,42; -1,18]; $p < 0,001$. Die Änderung des LS-MW zu Baseline betrug für den Bimekizumab-Arm -3,51 Punkte und für den Placebo-Arm -1,71 Punkte.

BE MOBILE 2

Tabelle 4-68: Ergebnisse für die Änderung des nächtlichen Wirbelsäulenschmerzes (NRS) zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 2 (AS) (RS)

Studienarm	N	Änderung zu Baseline		Vergleich gegen Placebo
		n	LS-MW (SE) ^a	LS-MW-Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a
Änderung des nächtlichen Wirbelsäulenschmerzes (NRS) zu Baseline				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab	221	221	-3,16 (0,20)	-1,48 [-2,00; -0,96] < 0,001
Placebo	111	111	-1,68 (0,25)	
Eine LS-MW-Differenz < 0 zeigt einen Vorteil für Bimekizumab an.				
<p>a: Die Berechnung der LS-MW (SE) und der LS-MW-Differenz einschließlich des 95 %-KIs und p-Wertes erfolgte mittels ANCOVA und schließt die Behandlung, Region und vorheriger TNF-α-Inhibitor Exposition als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate ein.</p> <p>Anmerkung: Ein zwischenzeitlich auftretendes Ereignis wurde definiert als Abbruch der Studienmedikation vor Woche 16 unabhängig von der Ursache.</p> <p>Anmerkung: Fehlende Daten zu Woche 16 und Daten nach einem zwischenzeitlich auftretenden Ereignis (die als „fehlend“ gewertet wurden) wurden mittels referenzbasierter multipler Imputation imputiert. Die Daten der Placebogruppe wurden als Referenz verwendet.</p> <p>Quelle: (8)</p>				

In der Studie BE MOBILE 2 zeigte sich für die Änderung des nächtlichen Wirbelsäulenschmerzes (NRS) zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline ein statistisch signifikanter Unterschied, der in einem Vorteil zugunsten von Bimekizumab gegenüber Placebo resultierte: LS-MW-Differenz [95 %-KI]: -1,48 [-2,00; -0,96]; $p < 0,001$. Die Änderung des LS-MW zu Baseline betrug für den Bimekizumab-Arm -3,16 Punkte und für den Placebo-Arm -1,68 Punkte.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, siehe Abschnitt 4.2.5.3

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.6 Morbidität - Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Bezug auf die **Krankheitsaktivität**, gemessen anhand des Therapieansprechen nach ASAS (ASAS 40 Ansprechen und ASAS < 2 (Partielle Remission, PR)) und dem ASDAS (Verbesserung des ASDAS um ≥ 2 Punkte (Major Improvement, MI) und ASDAS < 2,1 (niedrige Krankheitsaktivität)), konnte sowohl in der Studie BE MOBILE 1 für das Teilanwendungsgebiet A (nr-axSpA) als auch in der Studie BE MOBILE 2 für das Teilanwendungsgebiet B (AS) ein signifikanter bzw. numerischer Vorteil von Bimekizumab gegenüber Placebo zu Woche 16 gezeigt werden.

In Bezug auf ein **schnelles Therapieansprechen**, gemessen an der Zeit bis zum ersten ASAS 40 Ansprechen, konnte in beiden Studien (für die gesamte axSpA-Population) ein signifikanter Vorteil von Bimekizumab gegenüber Placebo gezeigt werden. Unter Bimekizumab erreichte die Hälfte der Patientinnen und Patienten bereits nach ca. 12 Wochen ein ASAS 40 Ansprechen.

In Bezug auf die **axiale Arthritis/Spondylitis**, gemessen anhand des BASDAI, konnte in beiden Studien (für die gesamte axSpA-Population) ein signifikanter Vorteil von Bimekizumab gegenüber Placebo zu Woche 16 gezeigt werden.

In Bezug auf die **Entzündung der Wirbelsäule bzw. der Iliosakralgelenke**, gemessen anhand der bildgebenden Verfahren ASspiMRI-a (Berlin Modification) Score bzw. SPARCC SIJ MRI Score, konnte in beiden Studien (für die gesamte axSpA-Population) ein numerischer Vorteil von Bimekizumab gegenüber Placebo zu Woche 16 gezeigt werden.

In Bezug auf **Enthesitis**, gemessen anhand des MASES Index (MASES Index = 0 und Änderung des MASES Index zu Baseline), konnte in beiden Studien (für die gesamte axSpA-Population) ein signifikanter Vorteil von Bimekizumab gegenüber Placebo zu Woche 16 gezeigt werden. Unter Bimekizumab erreichten 44 % bis 45 % der Patientinnen und Patienten einen Enthesitis-freien Status (MASES Index = 0) zu Woche 16 im Vergleich zu 19 % bis 24 % unter Placebo.

In Bezug auf den **nächtlichen Wirbelsäulenschmerz**, gemessen auf einer NRS, konnte in beiden Studien (für die gesamte axSpA-Population) ein signifikanter Vorteil von Bimekizumab gegenüber Placebo zu Woche 16 gezeigt werden.

Zusammenfassend führt Bimekizumab zu einer effektiven Linderung der Leitsymptome und Reduktion der Krankheitsaktivität der axSpA, was mit einer reduzierten Krankheitslast für die Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA und Patientinnen und Patienten mit AS verbunden ist.

4.3.1.3.1.3 Lebensqualität

4.3.1.3.1.3.1 SF-36 (Fragebogen zum Gesundheitszustand, Short Form 36-Item Health Survey)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-69: Operationalisierung der Endpunkte zum SF-36

Studie	Operationalisierung
BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2	<p><u>Erhebung</u></p> <p>Der aus dem Englischen in viele Sprachen übersetzte Fragebogen SF-36 enthält insgesamt 36 Fragen zu körperlichen, mentalen und sozialen Aspekten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Fragen werden den Domänen allgemeine Gesundheitswahrnehmung (fünf Fragen), körperliche Funktionsfähigkeit (zehn Fragen), körperliche Rollenfunktion (vier Fragen), körperliche Schmerzen (zwei Fragen), Vitalität (vier Fragen), psychisches Wohlbefinden (fünf Fragen), emotionale Rollenfunktion (drei Fragen), soziale Funktionsfähigkeit (zwei Fragen) und Gesundheitsveränderung im Laufe des letzten Jahres (eine Frage) zugeordnet und beziehen sich mit Ausnahme der letzten Frage auf den Gesundheitszustand in den letzten vier Wochen.</p> <p>Aus den ersten acht Domänen, also allen außer der Frage zur Gesundheitsveränderung im letzten Jahr, werden die Summscores für die Komponenten der körperlichen Gesundheit (PCS) und der psychischen Gesundheit (MCS) berechnet. Dabei wird jede Domäne mit unterschiedlicher Gewichtung für die Berechnung beider Komponenten berücksichtigt.</p> <p>Zur Auswertung des SF-36 wird die QualityMetric's Health Outcomes™ Software verwendet. Mithilfe der Software werden die Rohwerte (0 bis 100) der Domänen- und Summscores in Normstichproben-basierte T-Werte transformiert. Die Normierung erfolgt auf die U.S. Population 2009, die als Normstichprobe (Referenzpopulation) verwendet wird. Hierbei wurden die Werte der Referenzpopulation auf eine T-Skala transformiert, auf der ein Wert von 50 dem Mittelwert der Referenzpopulation entspricht und die SD 10 beträgt (75). Liegt der T-Wert einer Patientin bzw. eines Patienten außerhalb des Wertebereichs von 45 bis 55, gilt dieser als außerhalb des Bevölkerungsdurchschnitts der Referenzpopulation liegend. Höhere T-Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand. Ein T-Wert < 47 in einer Domäne deutet auf eine eingeschränkte Funktion gegenüber dem Bevölkerungsdurchschnitt in dieser hin. Fehlende Werte werden unter Verwendung einer Full MSE Methode wie folgt ausgewertet:</p> <p>Unter der Voraussetzung, dass für die jeweilige Domäne mindestens eine beantwortete Frage vorliegt, wird mit Ausnahme der Domäne körperliche Funktionsfähigkeit für jede Domäne jeweils ein Wert ermittelt. Für die Domäne körperliche Funktionsfähigkeit wird ein fehlender Wert, basierend auf einem theoretischen Ansprechmodell (Item Response Theory) ermittelt (76). Anschließend werden Regressionsmethoden verwendet, um die Komponenten PCS und MCS basierend auf den vorliegenden Domänenangaben zu ermitteln.</p> <p><u>Analysen</u></p> <p>Für die Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung der SF-36 PCS zu Baseline zu Woche 16 • Änderung der SF-36 MCS zu Baseline zu Woche 16 <p><u>Analyse-Set</u></p> <p>Die Auswertung der Endpunkte zum SF-36 erfolgte auf Basis des RS.</p>

Studie	Operationalisierung	
	<u>Statistische Methoden</u>	
	Endpunkt	Analyse
	<ul style="list-style-type: none"> • Änderung der SF-36 PCS zu Baseline zu Woche 16 	<p>Die Berechnung der LS-MW (SE) und der LS-MW-Differenz einschließlich des 95 %-KIs und p-Wertes erfolgte in den Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 mittels ANCOVA und schließt die Behandlung, Region und MRT/CRP Klassifizierung (BE MOBILE 1) bzw. vorherige TNF-α-Inhibitor Exposition (BE MOBILE 2) als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate ein.</p> <p>Fehlende Werte wurden mittels referenzbasierter multipler Imputation imputiert.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Änderung der SF-36 MCS zu Baseline zu Woche 16 	<p>Für die SF-36 MCS werden im Dossier MW SD dargestellt, da eine LS-MW-Differenz in den Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 nicht berechnet wurde.</p> <p>Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputationen (MCMC-Verfahren und monotoner Regression) imputiert.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum SF-36 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt SF-36 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

BE MOBILE 1

Tabelle 4-71: Ergebnisse für die Änderung der SF-36 PCS zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 1 (nr-axSpA) (RS)

Studienarm	N	Änderung zu Baseline		Vergleich gegen Placebo
		n	LS-MW (SE) ^a	LS-MW-Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a
Änderung der SF-36 PCS zu Baseline				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab	128	128	9,32 (0,76)	3,96 [2,08; 5,83] < 0,001
Placebo	126	126	5,36 (0,79)	
Eine LS-MW-Differenz > 0 zeigt einen Vorteil für Bimekizumab an.				
<p>a: Die Berechnung der LS-MW (SE) und der LS-MW-Differenz einschließlich des 95 %-KIs und p-Wertes erfolgte mittels ANCOVA und schließt die Behandlung, Region und MRT/CRP Klassifizierung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate ein.</p> <p>Anmerkung: Ein zwischenzeitlich auftretendes Ereignis wurde definiert als Abbruch der Studienmedikation vor Woche 16 unabhängig von der Ursache.</p> <p>Anmerkung: Fehlende Daten zu Woche 16 und Daten nach einem zwischenzeitlich auftretenden Ereignis (die als „fehlend“ gewertet wurden) wurden mittels referenzbasierter multipler Imputation imputiert. Die Daten der Placebogruppe wurden als Referenz verwendet.</p> <p>Quelle: (7)</p>				

In der Studie BE MOBILE 1 zeigte sich für die Änderung der SF-36 PCS zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline ein statistisch signifikanter Unterschied, der in einem Vorteil zugunsten von Bimekizumab gegenüber Placebo resultierte: LS-MW-Differenz [95 %-KI]: 3,96 [2,08; 5,83]; $p < 0,001$. Die Änderung des LS-MW zu Baseline betrug für den Bimekizumab-Arm 9,32 Punkte und für den Placebo-Arm 5,36 Punkte.

Im Folgenden wird die Änderung der SF-36 MCS zu Baseline in Tabelle 4-72 dargestellt.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für die Änderung der SF-36 MCS zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 1 (nr-axSpA) (RS)

Studienarm	N	Baseline		Änderung zu Baseline
		n	MW (SE)	MW (SE)
Änderung der SF-36 MCS zu Baseline				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab	128	128	51,282 (0,899)	2,170 (0,644)
Placebo	126	126	51,923 (0,801)	0,498 (0,695)
Anmerkung: Fehlende Daten für Patientinnen und Patienten in der jeweiligen Woche wurden mittels multipler Imputation basierend auf dem MCMC-Verfahren (für intermittierende fehlende Daten), gefolgt von einer monotonen Regression (für monotone fehlende Daten) berechnet.				
Quelle: (7)				

In der Studie BE MOBILE 1 zeigte sich für die Änderung der SF-36 MCS zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline ein Vorteil von Bimekizumab gegenüber Placebo: Die Änderung des MW zu Baseline betrug für den Bimekizumab-Arm 2,170 Punkte und für den Placebo-Arm 0,498 Punkte. Die MW zu Baseline waren in beiden Armen vergleichbar.

BE MOBILE 2

Tabelle 4-73: Ergebnisse für die Änderung der SF-36 PCS zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 2 (AS) (RS)

Studienarm	N	Änderung zu Baseline		Vergleich gegen Placebo
		n	LS-MW (SE) ^a	LS-MW-Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a
Änderung der SF-36 PCS zu Baseline				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab	221	221	8,54 (0,67)	3,38 [1,67; 5,09] < 0,001
Placebo	111	111	5,17 (0,82)	
Eine LS-MW-Differenz > 0 zeigt einen Vorteil für Bimekizumab an.				
a: Die Berechnung der LS-MW (SE) und der LS-MW-Differenz einschließlich des 95 %-KIs und p-Wertes erfolgte mittels ANCOVA und schließt die Behandlung, Region und vorheriger TNF- α -Inhibitor Exposition als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate ein.				
Anmerkung: Ein zwischenzeitlich auftretendes Ereignis wurde definiert als Abbruch der Studienmedikation vor Woche 16 unabhängig von der Ursache.				
Anmerkung: Fehlende Daten zu Woche 16 und Daten nach einem zwischenzeitlich auftretenden Ereignis (die als „fehlend“ gewertet wurden) wurden mittels referenzbasierter multipler Imputation imputiert. Die Daten der Placebogruppe wurden als Referenz verwendet.				
Quelle: (8)				

In der Studie BE MOBILE 2 zeigte sich für die Änderung der SF-36 PCS zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline ein statistisch signifikanter Unterschied, der in einem Vorteil zugunsten von Bimekizumab gegenüber Placebo resultierte: LS-MW-Differenz [95 %-KI]: 3,38 [1,67; 5,09]; $p < 0,001$. Die Änderung des LS-MW zu Baseline betrug für den Bimekizumab-Arm 8,54 Punkte und für den Placebo-Arm 5,17 Punkte.

Im Folgenden wird die Änderung der SF-36 MCS zu Baseline in Tabelle 4-74 dargestellt.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für die Änderung der SF-36 MCS zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 2 (AS) (RS)

Studienarm	N	Baseline		Änderung zu Baseline
		n	MW (SE)	MW (SE)
Änderung der SF-36 MCS zu Baseline				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab	221	221	50,855 (0,619)	2,523 (0,543)
Placebo	111	111	51,945 (0,874)	1,840 (0,605)
Anmerkung: Fehlende Daten für Patientinnen und Patienten in der jeweiligen Woche wurden mittels multipler Imputation basierend auf dem MCMC-Verfahren (für intermittierende fehlende Daten), gefolgt von einer monotonen Regression (für monotone fehlende Daten) berechnet.				
Quelle: (8)				

In der Studie BE MOBILE 2 zeigte sich für die Änderung der SF-36 MCS zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen: Die Änderung des MW zu Baseline betrug für den Bimekizumab-Arm 2,523 Punkte und für den Placebo-Arm 1,840 Punkte. Die MW zu Baseline waren in beiden Armen vergleichbar.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, siehe Abschnitt 4.2.5.3

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.3.2 ASQoL (Fragebogen zur erkrankungsbezogenen Lebensqualität, Ankylosing Spondylitis Quality of Life)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-75: Operationalisierung der Endpunkte zum ASQoL

Studie	Operationalisierung				
BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2	<p><u>Erhebung</u></p> <p>Der ASQoL beinhaltet 18 Items zu den Auswirkungen der Erkrankung auf Schlaf, Stimmungslage, Motivation, Krankheitsbewältigung, Aktivitäten des täglichen Lebens, Unabhängigkeit, Beziehungen und soziale Teilhabe (84). Die Patientin bzw. der Patient bewertet alle Items mit 0 = nein oder 1 = ja, sodass der ASQoL Werte zwischen 0 und 18 annehmen kann. Je niedriger der ASQoL, desto besser ist die Lebensqualität der Patientin bzw. des Patienten.</p> <p>Wenn die Bewertung von mehr als 3 Items fehlt, wird der ASQoL als fehlend gewertet. Fehlt die Bewertung von 3 oder weniger als 3 Items, so werden die fehlenden Antworten mit dem Mittelwert der verfügbaren Antworten aus der jeweiligen Visite imputiert.</p> <p><u>Analysen</u></p> <p>Für die Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des ASQoL zu Baseline zu Woche 16 <p><u>Analyse-Set</u></p> <p>Die Auswertung des Endpunktes zum ASQoL erfolgte auf Basis des RS.</p> <p><u>Statistische Methoden</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Analyse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des ASQoL zu Baseline zu Woche 16 </td> <td> <p>Die Berechnung der LS-MW (SE) und der LS-MW-Differenz einschließlich des 95 %-KIs und p-Wertes erfolgte in den Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 mittels ANCOVA und schließt die Behandlung, Region und MRT/CRP Klassifizierung (BE MOBILE 1) bzw. vorherige TNF-α-Inhibitor Exposition (BE MOBILE 2) als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate ein.</p> <p>Fehlende Werte wurden mittels referenzbasierter multipler Imputation imputiert.</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Analyse	<ul style="list-style-type: none"> • Änderung des ASQoL zu Baseline zu Woche 16 	<p>Die Berechnung der LS-MW (SE) und der LS-MW-Differenz einschließlich des 95 %-KIs und p-Wertes erfolgte in den Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 mittels ANCOVA und schließt die Behandlung, Region und MRT/CRP Klassifizierung (BE MOBILE 1) bzw. vorherige TNF-α-Inhibitor Exposition (BE MOBILE 2) als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate ein.</p> <p>Fehlende Werte wurden mittels referenzbasierter multipler Imputation imputiert.</p>
Endpunkt	Analyse				
<ul style="list-style-type: none"> • Änderung des ASQoL zu Baseline zu Woche 16 	<p>Die Berechnung der LS-MW (SE) und der LS-MW-Differenz einschließlich des 95 %-KIs und p-Wertes erfolgte in den Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 mittels ANCOVA und schließt die Behandlung, Region und MRT/CRP Klassifizierung (BE MOBILE 1) bzw. vorherige TNF-α-Inhibitor Exposition (BE MOBILE 2) als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate ein.</p> <p>Fehlende Werte wurden mittels referenzbasierter multipler Imputation imputiert.</p>				

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-76: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum ASQoL in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt ASQoL für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

BE MOBILE 1

Tabelle 4-77: Ergebnisse für die Änderung des ASQoL zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 1 (nr-axSpA) (RS)

Studienarm	N	Änderung zu Baseline		Vergleich gegen Placebo
		n	LS-MW (SE) ^a	LS-MW-Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a
Änderung des ASQoL zu Baseline				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab	128	128	-4,94 (0,42)	-2,63 [-3,66; -1,61] < 0,001
Placebo	126	126	-2,30 (0,43)	
Eine LS-MW-Differenz < 0 zeigt einen Vorteil für Bimekizumab an.				
<p>a: Die Berechnung der LS-MW (SE) und der LS-MW-Differenz einschließlich des 95 %-KIs und p-Wertes erfolgte mittels ANCOVA und schließt die Behandlung, Region und MRT/CRP Klassifizierung als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate ein.</p> <p>Anmerkung: Ein zwischenzeitlich auftretendes Ereignis wurde definiert als Abbruch der Studienmedikation vor Woche 16 unabhängig von der Ursache.</p> <p>Anmerkung: Fehlende Daten zu Woche 16 und Daten nach einem zwischenzeitlich auftretenden Ereignis (die als „fehlend“ gewertet wurden) wurden mittels referenzbasierter multipler Imputation imputiert. Die Daten der Placebogruppe wurden als Referenz verwendet.</p> <p>Quelle: (7)</p>				

In der Studie BE MOBILE 1 zeigte sich für die Änderung des ASQoL zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline ein statistisch signifikanter Unterschied, der in einem Vorteil zugunsten von Bimekizumab gegenüber Placebo resultierte: LS-MW-Differenz [95 %-KI]: -2,63 [-3,66; -1,61]; $p < 0,001$. Die Änderung des LS-MW zu Baseline betrug für den Bimekizumab-Arm -4,94 Punkte und für den Placebo-Arm -2,30 Punkte.

BE MOBILE 2

Tabelle 4-78: Ergebnisse für die Änderung des ASQoL zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 2 (AS) (RS)

Studienarm	N	Änderung zu Baseline		Vergleich gegen Placebo
		n	LS-MW (SE) ^a	LS-MW-Differenz [95 %-KI] p-Wert ^a
Änderung des ASQoL zu Baseline				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab	221	221	-4,59 (0,32)	-1,52 [-2,36; -0,68] < 0,001
Placebo	111	111	-3,07 (0,41)	
Eine LS-MW-Differenz < 0 zeigt einen Vorteil für Bimekizumab an.				
<p>a: Die Berechnung der LS-MW (SE) und der LS-MW-Differenz einschließlich des 95 %-KIs und p-Wertes erfolgte mittels ANCOVA und schließt die Behandlung, Region und vorheriger TNF-α-Inhibitor Exposition als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate ein.</p> <p>Anmerkung: Ein zwischenzeitlich auftretendes Ereignis wurde definiert als Abbruch der Studienmedikation vor Woche 16 unabhängig von der Ursache.</p> <p>Anmerkung: Fehlende Daten zu Woche 16 und Daten nach einem zwischenzeitlich auftretenden Ereignis (die als „fehlend“ gewertet wurden) wurden mittels referenzbasierter multipler Imputation imputiert. Die Daten der Placebogruppe wurden als Referenz verwendet.</p> <p>Quelle: (8)</p>				

In der Studie BE MOBILE 2 zeigte sich für die Änderung des ASQoL zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline ein statistisch signifikanter Unterschied, der in einem Vorteil zugunsten von Bimekizumab gegenüber Placebo resultierte: LS-MW-Differenz [95 %-KI]: -1,52 [-2,36; -0,68]; $p < 0,001$. Die Änderung des LS-MW zu Baseline betrug für den Bimekizumab-Arm -4,59 Punkte und für den Placebo-Arm -3,07 Punkte.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, siehe Abschnitt 4.2.5.3

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.3.3 Lebensqualität - Zusammenfassung der Ergebnisse

In Bezug auf die Verbesserung der Lebensqualität, gemessen anhand des SF-36, konnte in beiden Studien (für die gesamte axSpA-Population) ein signifikanter Vorteil von Bimekizumab gegenüber Placebo für die Änderung der SF-36 PCS zu Baseline zu Woche 16 gezeigt werden.

In Bezug auf die Verbesserung der durch die axSpA eingeschränkten Lebensqualität, gemessen anhand der Änderung des ASQoL zu Baseline, konnte in beiden Studien (für die gesamte axSpA-Population) ein signifikanter Vorteil von Bimekizumab gegenüber Placebo gezeigt werden.

Zusammenfassend verbessert die Behandlung mit Bimekizumab neben der klinischen Symptomatik auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität deutlich. Die reduzierte Krankheitslast ermöglicht den Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA und Patientinnen und Patienten mit AS eine aktive Teilnahme am sozialen Leben.

4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit

4.3.1.3.1.4.1 UE (Unerwünschte Ereignisse)

Zur Beurteilung der Verträglichkeit von Bimekizumab im Vergleich zu Placebo werden die UE im Folgenden unter den Abschnitten „Übersicht der UE“, „Detaildarstellung der UE“ und „UE von besonderem Interesse“ dargestellt.

Die „Übersicht der UE“ (Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1.1) beinhaltet:

- UE (Gesamt)
- SUE
- UE differenziert nach Schweregrad
- UE, die zum Studienabbruch führten
- UE, die zum Tod führten

Die „Detaildarstellung der UE“ (Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1.2) umfasst:

- UE mit $\geq 10\%$ Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm
- SUE mit $\geq 5\%$ Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm
- Schwere UE mit $\geq 5\%$ Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm
- UE, die zum Studienabbruch führten

Als „UE von besonderem Interesse“ (Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1.3) waren die folgenden Ereignisse definiert:

- Potenzielle Hy's Law Fälle
- Schwerwiegende Infektionen
- Pilzinfektionen
- Opportunistische Infektionen einschließlich Tuberkulose
- Malignitäten
- MACE
- Neutropenie
- Suizidgedanken und -verhalten
- Adjudizierte wahrscheinliche und gesicherte chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
- Hypersensitivität einschließlich anaphylaktischer Reaktionen

- Hepatotoxizität

Die UE von besonderem Interesse werden im Dossier unabhängig von der Ereignisrate dargestellt.

Alle Daten zu UE wurden auf Basis des SS erhoben Alle Ergebnisse zu den UE werden im vorliegenden Dossier deskriptiv (n (%)) dargestellt.

4.3.1.3.1.4.1.1 Übersicht der UE

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-79: Operationalisierung der Endpunkte zur Übersicht der UE

Studie	Operationalisierung
BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2	<p><u>Erhebung</u></p> <p>In den Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 wurden UE dokumentiert, die vor Studienbeginn nicht vorlagen oder die sich im Studienverlauf verschlechterten oder wieder auftraten. Alle Symptome, die in Verbindung mit der axSpA-Erkrankung stehen, wurden nur dann als UE betrachtet, wenn eine klinisch signifikante Verschlechterung vorlag. UE wurden von der Prüffärztin bzw. dem Prüfarzt erfasst, im eCRF dokumentiert und anschließend mittels MedDRA Version 19.0 in SOC, HLT, HLTG und PT kodiert. Die Erhebung der UE erfolgte über die gesamte Studiendauer (vom Unterschreiben der Einverständniserklärung bis Studienende), einschließlich jeglicher im Protokoll definierten Vor- und Nachbehandlungsphasen.</p> <p>Im Dossier werden die TEAE dargestellt. Diese sind definiert als solche UE, die mit oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation, einschließlich der 20-wöchigen SFU Periode, begonnen haben. Wenn es aufgrund unvollständiger Daten nicht möglich war, zu bestimmen, ob ein UE treatment-emergent war, wurde angenommen, dass es sich um ein TEAE handelte. Alle Ergebnisse zu den UE werden im vorliegenden Dossier deskriptiv (n (%)) dargestellt.</p> <p><i>UE (Gesamt)</i></p> <p>Ein UE ist definiert als jegliche ungünstige medizinische Gegebenheit (z. B. ein abnormaler Laborwert, Symptom oder Krankheitsbild), das nach der Verabreichung mindestens einer Dosis der Studienmedikation bei einer Patientin bzw. einem Patienten auftritt. Dabei muss das UE nicht in kausalem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehen. Es wurden UE erfasst, die zum Zeitpunkt der initialen Studienvsiste nicht vorlagen, sich seither verschlechtert haben oder wieder aufgetreten sind. AxSpA-assoziierte Symptome wurden dann als UE dokumentiert, wenn sich ihre Ausprägung oder ihre Auftretshäufigkeit gegenüber der Baseline oder der Patientenhistorie klinisch relevant verschlechtert haben.</p> <p><i>SUE</i></p> <p>Ein SUE ist definiert als ein Ereignis, das tödlich oder lebensbedrohend ist, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt, eine kongenitale Anomalie bzw. ein Geburtsfehler ist, eine Hospitalisierung oder Verlängerung dieser erforderlich macht, oder ohne medizinische oder chirurgische Behandlung zu einem der vorher genannten Kriterien eines SUE führt. Eine aktive Tuberkulose wurde als SUE gemeldet.</p> <p><i>UE differenziert nach Schweregrad</i></p> <p>Die Erhebung der UE differenziert nach Schweregrad erfolgte gemäß der Einteilung mild, moderat und schwer. Dabei wurden die UE folgendermaßen beurteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Mild</u>: Die Patientin bzw. der Patient nimmt die Anzeichen oder Symptome wahr, sie beeinträchtigen jedoch nicht ihre bzw. seine Aktivitäten des täglichen Lebens und/oder eine klinische Intervention ist nicht notwendig. • <u>Moderat</u>: Das UE beeinträchtigt die Aktivitäten des täglichen Lebens der Patientin bzw. des Patienten oder hat eine klinische Intervention zur Folge. • <u>Schwer</u>: Die Patientin bzw. der Patient ist nicht in der Lage ihrem bzw. seinem Arbeitsalltag oder Aktivitäten des täglichen Lebens nachzugehen oder das UE hat eine signifikante klinische Intervention zur Folge.

Studie	Operationalisierung				
	<p><i>UE, die zum Studienabbruch führten</i></p> <p>UE, die zum Studienabbruch führten, sind UE, aufgrund derer eine Patientin bzw. ein Patient nicht weiter an der Studie teilnahm.</p> <p><i>UE, die zum Tod führten</i></p> <p>Jegliche UE, die zum Tod einer Patientin bzw. eines Patienten führten.</p> <p><u>Analysen</u></p> <p>Für die Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE (Gesamt) zu Woche 16 • SUE zu Woche 16 • UE differenziert nach Schweregrad (mild, moderat und schwer) zu Woche 16 • UE, die zum Studienabbruch führten zu Woche 16 • UE, die zum Tod führten zu Woche 16 <p><u>Analyse-Set</u></p> <p>Die Auswertung der Endpunkte zu UE erfolgte auf Basis des SS.</p> <p><u>Statistische Methoden</u></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Endpunkt</th> <th style="text-align: left;">Analyse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> • UE (Gesamt) zu Woche 16 • SUE zu Woche 16 • UE differenziert nach Schweregrad (mild, moderat und schwer) zu Woche 16 • UE, die zum Studienabbruch führten zu Woche 16 • UE, die zum Tod führten zu Woche 16 </td> <td> <p>Die Darstellung erfolgt deskriptiv mit der Angabe in n (%).</p> <p>Fehlende Werte wurden gemäß den Vorgaben der Studienunterlagen der Studien BE MOBILE 1 (7, 21, 22) und BE MOBILE 2 (8, 23, 24) imputiert.</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Analyse	<ul style="list-style-type: none"> • UE (Gesamt) zu Woche 16 • SUE zu Woche 16 • UE differenziert nach Schweregrad (mild, moderat und schwer) zu Woche 16 • UE, die zum Studienabbruch führten zu Woche 16 • UE, die zum Tod führten zu Woche 16 	<p>Die Darstellung erfolgt deskriptiv mit der Angabe in n (%).</p> <p>Fehlende Werte wurden gemäß den Vorgaben der Studienunterlagen der Studien BE MOBILE 1 (7, 21, 22) und BE MOBILE 2 (8, 23, 24) imputiert.</p>
Endpunkt	Analyse				
<ul style="list-style-type: none"> • UE (Gesamt) zu Woche 16 • SUE zu Woche 16 • UE differenziert nach Schweregrad (mild, moderat und schwer) zu Woche 16 • UE, die zum Studienabbruch führten zu Woche 16 • UE, die zum Tod führten zu Woche 16 	<p>Die Darstellung erfolgt deskriptiv mit der Angabe in n (%).</p> <p>Fehlende Werte wurden gemäß den Vorgaben der Studienunterlagen der Studien BE MOBILE 1 (7, 21, 22) und BE MOBILE 2 (8, 23, 24) imputiert.</p>				

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-80: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Übersicht der UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Übersicht der UE für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

BE MOBILE 1

Tabelle 4-81: Ergebnisse zur Übersicht der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 1 (nr-axSpA) (SS)

Kategorie	Bimekizumab N = 128 n (%)	Placebo N = 126 n (%)
<i>Woche 16</i>		
UE (Gesamt)	80 (62,5)	71 (56,3)
SUE	0	1 (0,8)
UE differenziert nach Schweregrad - Milde UE ^a	68 (53,1)	58 (46,0)
UE differenziert nach Schweregrad - Moderate UE ^a	35 (27,3)	26 (20,6)
UE differenziert nach Schweregrad - Schwere UE ^a	0	1 (0,8)
UE, die zum Studienabbruch führten	2 (1,6)	5 (4,0)
UE, die zum Tod führten	0	0
<p>a: Eine Patientin bzw. ein Patient konnte je nach Schweregrad des UE mehr als einmal gezählt werden. Fehlte die Einstufung des Schweregrads, wurde ein UE als schwer eingestuft.</p> <p>Anmerkung: n = Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mindestens ein UE in dieser Kategorie gemeldet haben.</p> <p>Anmerkung: Zwei Patientinnen und Patienten brachen die Studie zwischen der doppelblinden Behandlungsperiode und der Erhaltungsperiode aufgrund eines UE ab. UE, die zwischen den beiden Studienperioden zum Studienabbruch führten, wurden den Ergebnistabellen der doppelblinden Behandlungsperiode zugeordnet (Verträglichkeitsdaten-Definition des Studienzeitraums).</p> <p>Anmerkung: Bei einer Patientin bzw. einem Patienten begann das UE in der doppelblinden Behandlungsperiode, der Studienabbruch erfolgte aber in der Erhaltungsperiode.</p> <p>Quelle: (7)</p>		

Bis Woche 16 zeigten sich in der Studie BE MOBILE 1 für das Auftreten der in Tabelle 4-81 genannten UE vergleichbare Ereignisraten zwischen den Behandlungsgruppen.

UE (Gesamt)

In der Studie BE MOBILE 1 traten bis Woche 16 im Bimekizumab-Arm bei 62,5 % und im Placebo-Arm bei 56,3 % der Patientinnen und Patienten UE auf.

SUE

In der Studie BE MOBILE 1 traten bis Woche 16 im Bimekizumab-Arm keine und im Placebo-Arm bei 0,8 % der Patientinnen und Patienten SUE auf.

UE differenziert nach Schweregrad

In der Studie BE MOBILE 1 traten bis Woche 16 im Bimekizumab-Arm bei 53,1 % und im Placebo-Arm bei 46 % der Patientinnen und Patienten milde UE, bei 27,3 % bzw. 20,6 % moderate UE und keine bzw. bei 0,8 % schwere UE auf.

UE, die zum Studienabbruch führten

In der Studie BE MOBILE 1 traten bis Woche 16 im Bimekizumab-Arm bei 1,6 % und im Placebo-Arm bei 4,0 % der Patientinnen und Patienten UE, die zum Studienabbruch führten, auf.

UE, die zum Tod führten

In der Studie BE MOBILE 1 traten bis Woche 16 in beiden Studienarmen keine UE, die zum Tod führten, auf.

BE MOBILE 2

Tabelle 4-82: Ergebnisse zur Übersicht der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 2 (AS) (SS)

Kategorie	Bimekizumab N = 221 n (%)	Placebo N = 111 n (%)
<i>Woche 16</i>		
UE (Gesamt)	120 (54,3)	48 (43,2)
SUE	5 (2,3)	1 (0,9)
UE differenziert nach Schweregrad - Milde UE ^a	100 (45,2)	42 (37,8)
UE differenziert nach Schweregrad - Moderate UE ^a	44 (19,9)	18 (16,2)
UE differenziert nach Schweregrad - Schwere UE ^a	4 (1,8)	0
UE, die zum Studienabbruch führten	6 (2,7)	0
UE, die zum Tod führten	0	0
<p>a: Eine Patientin bzw. ein Patient konnte je nach Schweregrad des UE mehr als einmal gezählt werden. Fehlte die Einstufung des Schweregrads, wurde ein UE als schwer eingestuft.</p> <p>Anmerkung: n = Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mindestens ein UE in dieser Kategorie gemeldet haben.</p> <p>Anmerkung: Eine Patientin bzw. ein Patient brach die Studie zwischen der doppelblinden Behandlungsperiode und der Erhaltungsperiode aufgrund eines UE ab. UE, die zwischen den beiden Studienperioden zum Studienabbruch führten, wurden den Ergebnistabellen der doppelblinden Behandlungsperiode zugeordnet (Verträglichkeitsdaten-Definition des Studienzeitraums)</p> <p>Quelle: (8)</p>		

Bis Woche 16 zeigten sich in der Studie BE MOBILE 2 für das Auftreten der in Tabelle 4-82 genannten UE vergleichbare Ereignisraten zwischen den Behandlungsgruppen.

UE (Gesamt)

In der Studie BE MOBILE 2 traten bis Woche 16 im Bimekizumab-Arm bei 54,3 % und im Placebo-Arm bei 43,2 % der Patientinnen und Patienten UE auf.

SUE

In der Studie BE MOBILE 2 traten bis Woche 16 im Bimekizumab-Arm bei 2,3 % und im Placebo-Arm bei 0,9 % der Patientinnen und Patienten SUE auf.

UE differenziert nach Schweregrad

In der Studie BE MOBILE 2 traten bis Woche 16 im Bimekizumab-Arm bei 45,2 % und im Placebo-Arm bei 37,8 % der Patientinnen und Patienten milde UE, bei 19,9 % bzw. 16,2 % moderate UE und bei 1,8 % bzw. keine schweren UE auf.

UE, die zum Studienabbruch führten

In der Studie BE MOBILE 2 traten bis Woche 16 im Bimekizumab-Arm bei 2,7 % der Patientinnen und Patienten und im Placebo-Arm keine UE, die zum Studienabbruch führten, auf.

UE, die zum Tod führten

In der Studie BE MOBILE 2 traten bis Woche 16 in beiden Studienarmen keine UE, die zum Tod führten, auf.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, siehe Abschnitt 4.2.5.3

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.4.1.2 Detaildarstellung der UE

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-83: Operationalisierung der Endpunkte zur Detaildarstellung der UE

Studie	Operationalisierung
BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2	<p><u>Erhebung</u></p> <p>In den Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 wurden UE dokumentiert, die vor Studienbeginn nicht vorlagen oder die sich im Studienverlauf verschlechterten oder wieder auftraten. Alle Symptome, die in Verbindung mit der axSpA-Erkrankung stehen, wurden nur dann als UE betrachtet, wenn eine klinisch signifikante Verschlechterung vorlag. UE wurden von der Prüferärztin bzw. dem Prüferarzt erfasst, im eCRF dokumentiert und anschließend mittels MedDRA Version 19.0 in SOC, HLT, HLTG und PT kodiert. Die Erhebung der UE erfolgte über die gesamte Studiendauer (vom Unterschreiben der Einverständniserklärung bis Studienende), einschließlich jeglicher im Protokoll definierten Vor- und Nachbehandlungsphasen.</p> <p>Im Dossier werden die TEAE dargestellt. Diese sind definiert als solche UE, die mit oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation, einschließlich der 20-wöchigen SFU Periode, begonnen haben. Wenn es aufgrund unvollständiger Daten nicht möglich war, zu bestimmen, ob ein UE treatment-emergent war, wurde angenommen, dass es sich um ein TEAE handelte. Alle Ergebnisse zu den UE werden im vorliegenden Dossier deskriptiv (n (%)) dargestellt.</p> <p><i>UE (Gesamt)</i></p> <p>Ein UE ist definiert als jegliche ungünstige medizinische Gegebenheit (z. B. ein abnormaler Laborwert, Symptom oder Krankheitsbild), das nach der Verabreichung mindestens einer Dosis der Studienmedikation bei einer Patientin bzw. einem Patienten auftritt. Dabei muss das UE nicht in kausalem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehen. Es wurden UE erfasst, die zum Zeitpunkt der initialen Studienvisite nicht vorlagen, sich seither verschlechtert haben oder wieder aufgetreten sind. AxSpA-assoziierte Symptome wurden dann als UE dokumentiert, wenn sich ihre Ausprägung oder ihre Auftretshäufigkeit gegenüber der Baseline oder der Patientenhistorie klinisch relevant verschlechtert haben.</p> <p><i>SUE</i></p> <p>Ein SUE ist definiert als ein Ereignis, das tödlich oder lebensbedrohend ist, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt, eine kongenitale Anomalie bzw. ein Geburtsfehler ist, eine Hospitalisierung oder Verlängerung dieser erforderlich macht, oder ohne medizinische oder chirurgische Behandlung zu einem der vorher genannten Kriterien eines SUE führt. Eine aktive Tuberkulose wurde als SUE gemeldet.</p> <p><i>Schwere UE</i></p> <p>Die Patientin bzw. der Patient ist nicht in der Lage ihrem bzw. seinem Arbeitsalltag oder Aktivitäten des täglichen Lebens nachzugehen oder das UE hat eine signifikante klinische Intervention zur Folge.</p> <p><u>Analysen</u></p> <p>Für die Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm zu Woche 16 • SUE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm zu Woche 16 • Schwere UE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm zu Woche 16

Studie	Operationalisierung				
	<ul style="list-style-type: none"> • UE, die zum Studienabbruch führten zu Woche 16 <p><u>Analyse-Set</u> Die Auswertung der Endpunkte zu UE erfolgte auf Basis des SS.</p> <p><u>Statistische Methoden</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Analyse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> • UE mit $\geq 10\%$ Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm zu Woche 16 • SUE mit $\geq 5\%$ Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm zu Woche 16 • Schwere UE mit $\geq 5\%$ Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm zu Woche 16 • UE, die zum Studienabbruch führten zu Woche 16 </td> <td> <p>Die Darstellung erfolgt deskriptiv mit der Angabe in n (%).</p> <p>Fehlende Werte wurden gemäß der Vorgaben der Studienunterlagen der Studien BE MOBILE 1 (7, 21, 22) und BE MOBILE 2 (8, 23, 24) imputiert.</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Analyse	<ul style="list-style-type: none"> • UE mit $\geq 10\%$ Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm zu Woche 16 • SUE mit $\geq 5\%$ Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm zu Woche 16 • Schwere UE mit $\geq 5\%$ Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm zu Woche 16 • UE, die zum Studienabbruch führten zu Woche 16 	<p>Die Darstellung erfolgt deskriptiv mit der Angabe in n (%).</p> <p>Fehlende Werte wurden gemäß der Vorgaben der Studienunterlagen der Studien BE MOBILE 1 (7, 21, 22) und BE MOBILE 2 (8, 23, 24) imputiert.</p>
Endpunkt	Analyse				
<ul style="list-style-type: none"> • UE mit $\geq 10\%$ Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm zu Woche 16 • SUE mit $\geq 5\%$ Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm zu Woche 16 • Schwere UE mit $\geq 5\%$ Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm zu Woche 16 • UE, die zum Studienabbruch führten zu Woche 16 	<p>Die Darstellung erfolgt deskriptiv mit der Angabe in n (%).</p> <p>Fehlende Werte wurden gemäß der Vorgaben der Studienunterlagen der Studien BE MOBILE 1 (7, 21, 22) und BE MOBILE 2 (8, 23, 24) imputiert.</p>				

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Detaildarstellung der UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *Detaildarstellung der UE* für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

BE MOBILE 1

UE mit ≥ 10 % Inzidenz

Tabelle 4-85: Ergebnisse zu UE mit ≥ 10 % Inzidenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 1 (nr-axSpA) (SS)

SOC PT	Bimekizumab N = 128 n (%)	Placebo N = 126 n (%)
<i>Woche 16</i>		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	12 (9,4)	16 (12,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	46 (35,9)	31 (24,6)
<i>Nasopharyngitis (PT)</i>	13 (10,2)	6 (4,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	16 (12,5)	7 (5,6)
Anmerkung: n = Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mindestens ein UE innerhalb einer SOC oder eines PT gemeldet haben.		
Quelle: (7)		

In der Studie BE MOBILE 1 sind die in Tabelle 4-85 aufgeführten UE mit ≥ 10 % Inzidenz nach SOC und PT in beiden Behandlungsgruppen etwa gleich häufig aufgetreten bis Woche 16. Patientinnen und Patienten waren sowohl im Bimekizumab-Arm (35,9 %) als auch im Placebo-Arm (24,6 %) am häufigsten von UE betroffen, die sich der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zuordnen ließen.

SUE mit ≥ 5 % Inzidenz

Tabelle 4-86: Ergebnisse zu SUE mit ≥ 5 % Inzidenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 1 (nr-axSpA) (SS)

SOC PT	Bimekizumab N = 128 n (%)	Placebo N = 126 n (%)
<i>Woche 16</i>		
Nicht zutreffend.		
Quelle: (7)		

In der Studie BE MOBILE 1 sind in beiden Behandlungsgruppen bis Woche 16 keine SUE mit ≥ 5 % Inzidenz aufgetreten.

Schwere UE mit ≥ 5 % Inzidenz

Tabelle 4-87: Ergebnisse zu schweren UE mit ≥ 5 % Inzidenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 1 (nr-axSpA) (SS)

SOC PT	Bimekizumab N = 128 n (%)	Placebo N = 126 n (%)
<i>Woche 16</i>		
Nicht zutreffend.		
Quelle: (7)		

In der Studie BE MOBILE 1 sind in beiden Behandlungsgruppen bis Woche 16 keine schweren UE mit ≥ 5 % Inzidenz aufgetreten.

UE, die zum Studienabbruch führten

Tabelle 4-88: Ergebnisse zu UE, die zum Studienabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 1 (nr-axSpA) (SS)

SOC PT	Bimekizumab N = 128 n (%)	Placebo N = 126 n (%)
<i>Woche 16</i>		
Augenerkrankungen (SOC)	0	2 (1,6)
<i>Uveitis (PT)</i>	0	2 (1,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	0	1 (0,8)
<i>Kolitis ulcerosa (PT)</i>	0	1 (0,8)
Untersuchungen (SOC)	1 (0,8)	2 (1,6)
<i>Psychiatrische Beurteilung anomal (PT)</i>	1 (0,8)	2 (1,6)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	1 (0,8)	0
<i>Schwindelgefühl (PT)</i>	1 (0,8)	0
Anmerkung: n = Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mindestens ein UE innerhalb einer SOC oder eines PT gemeldet haben.		
Anmerkung: Zwei Patientinnen und Patienten brachen die Studie zwischen der doppelblinden Behandlungsperiode und der Erhaltungsperiode aufgrund eines UE ab. UE, die zwischen den beiden Studienperioden zum Studienabbruch führten, wurden den Ergebnistabellen der doppelblinden Behandlungsperiode zugeordnet (Verträglichkeitsdaten-Definition des Studienzeitraums)		
Anmerkung: Bei einer Patientin bzw. einem Patienten begann das UE in der doppelblinden Behandlungsperiode, der Studienabbruch erfolgte aber in der Erhaltungsperiode (PT = Schwindelgefühl)		
Quelle: (7)		

In der Studie BE MOBILE 1 haben bis Woche 16 zwei der 128 Patientinnen und Patienten im Bimekizumab-Arm und fünf der 126 Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm die Studie aufgrund von UE abgebrochen. Jeweils eine Patientin bzw. ein Patient aus dem Bimekizumab-Arm hat die Studie aufgrund von „Psychiatrische Beurteilung anomal“ bzw. „Schwindelgefühl“ verlassen. Im Placebo-Arm haben jeweils zwei Patientinnen bzw. Patienten die Studie aufgrund von „Uveitis“ bzw. „Psychiatrische Beurteilung anomal“ und eine Patientin bzw. ein Patient aufgrund von „Kolitis ulcerosa“ verlassen.

BE MOBILE 2

UE mit ≥ 10 % Inzidenz

Tabelle 4-89: Ergebnisse zu UE mit ≥ 10 % Inzidenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 2 (AS) (SS)

SOC PT	Bimekizumab N = 221 n (%)	Placebo N = 111 n (%)
<i>Woche 16</i>		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	29 (13,1)	11 (9,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	61 (27,6)	25 (22,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	23 (10,4)	6 (5,4)
Anmerkung: n = Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mindestens ein UE innerhalb einer SOC oder eines PT gemeldet haben. Quelle: (8)		

In der Studie BE MOBILE 2 sind die in UE mit ≥ 10 % Inzidenz

Tabelle 4-89 aufgeführten UE mit ≥ 10 % Inzidenz nach SOC und PT in beiden Behandlungsgruppen etwa gleich häufig aufgetreten bis Woche 16. Patientinnen und Patienten waren sowohl im Bimekizumab-Arm (27,6 %) als auch im Placebo-Arm (22,5 %) am häufigsten von UE betroffen, die sich der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zuordnen ließen.

SUE mit ≥ 5 % Inzidenz

Tabelle 4-90: Ergebnisse zu SUE mit ≥ 5 % Inzidenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 2 (AS) (SS)

SOC PT	Bimekizumab N = 221 n (%)	Placebo N = 111 n (%)
<i>Woche 16</i>		
Nicht zutreffend.		
Quelle: (8)		

In der Studie BE MOBILE 2 sind in beiden Behandlungsgruppen bis Woche 16 keine SUE mit $\geq 5\%$ Inzidenz aufgetreten.

Schwere UE mit $\geq 5\%$ Inzidenz

Tabelle 4-91: Ergebnisse zu schweren UE mit $\geq 5\%$ Inzidenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 2 (AS) (SS)

SOC PT	Bimekizumab N = 221 n (%)	Placebo N = 111 n (%)
Woche 16		
Nicht zutreffend.		
Quelle: (8)		

In der Studie BE MOBILE 2 sind in beiden Behandlungsgruppen bis Woche 16 keine schweren UE mit $\geq 5\%$ Inzidenz aufgetreten.

UE, die zum Studienabbruch führten

Tabelle 4-92: Ergebnisse zu UE, die zum Studienabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 2 (AS) (SS)

SOC PT	Bimekizumab N = 221 n (%)	Placebo N = 111 n (%)
Woche 16		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)	1 (0,5)	0
<i>Lymphgewebhyperplasie (PT)</i>	1 (0,5)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	1 (0,5)	0
<i>Morbus Crohn (PT)</i>	1 (0,5)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	1 (0,5)	0
<i>Orale Candidose (PT)</i>	1 (0,5)	0
Untersuchungen (SOC)	2 (0,9)	0
<i>Psychiatrische Beurteilung anomal (PT)</i>	2 (0,9)	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	1 (0,5)	0
<i>Ausschlag (PT)</i>	1 (0,5)	0
Anmerkung: n = Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mindestens ein UE innerhalb einer SOC oder eines PT gemeldet haben.		
Quelle: (8)		

In der Studie BE MOBILE 2 haben bis Woche 16 sechs der 221 Patientinnen und Patienten im Bimekizumab-Arm und keine Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm die Studie aufgrund von UE abgebrochen. Zwei Patientinnen und Patienten aus dem Bimekizumab-Arm haben die Studie aufgrund von „Psychiatrische Beurteilung anomal“ und jeweils eine Patientin bzw. ein Patient aufgrund von „Lymphgewebehyperplasie“, „Morbus Crohn“, „Orale Candidose“ bzw. „Ausschlag“ verlassen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, siehe Abschnitt 4.2.5.3

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.4.1.3 UE von besonderem Interesse

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-93: Operationalisierung der Endpunkte zu UE von besonderem Interesse

Studie	Operationalisierung
BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2	<p><u>Erhebung</u></p> <p>In den Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 wurden UE dokumentiert, die vor Studienbeginn nicht vorlagen oder die sich im Studienverlauf verschlechterten oder wieder auftraten. Alle Symptome, die in Verbindung mit der axSpA-Erkrankung stehen, wurden nur dann als UE betrachtet, wenn eine klinisch signifikante Verschlechterung vorlag. UE wurden von der Prüferin bzw. dem Prüfer erfasst, im eCRF dokumentiert und anschließend mittels MedDRA Version 19.0 in SOC, HLT, HLTG und PT kodiert. Die Erhebung der UE erfolgte über die gesamte Studiendauer (vom Unterschreiben der Einverständniserklärung bis Studienende), einschließlich jeglicher im Protokoll definierten Vor- und Nachbehandlungsphasen.</p> <p>Im Dossier werden die TEAE dargestellt. Diese sind definiert als solche UE, die mit oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation, einschließlich der 20-wöchigen SFU Periode, begonnen haben. Wenn es aufgrund unvollständiger Daten nicht möglich war, zu bestimmen, ob ein UE treatment-emergent war, wurde angenommen, dass es sich um ein TEAE handelte. Alle Ergebnisse zu den UE werden im vorliegenden Dossier deskriptiv (n (%)) dargestellt.</p> <p><i>UE von besonderem Interesse</i></p> <p>Die Definition der UE von besonderem Interesse basiert auf den Erkenntnissen aus dem klinischen Studienprogramm von Bimekizumab, auf möglichen mit Immunmodulatoren in Verbindung stehenden Risiken sowie Erkenntnissen von anderen Medikamenten mit verwandtem Wirkmechanismus. Für potenzielle Hy's Law Fälle war eine Berichterstattung an die regulatorischen Behörden notwendig. Für alle anderen UE von besonderem Interesse war keine Berichterstattung notwendig, es wurden jedoch Maßnahmen für eine besondere Überwachung und zusätzliche Datenerfassung getroffen. UE von besonderem Interesse werden im Dossier unabhängig von der Ereignisrate dargestellt.</p> <p><u>Analysen</u></p> <p>Für die Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen als Gesamtrate dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potenzielle Hy's Law Fälle zu Woche 16 • Schwerwiegende Infektionen zu Woche 16 • Pilzinfektionen zu Woche 16 • Opportunistische Infektionen einschließlich Tuberkulose zu Woche 16 • Malignitäten zu Woche 16 • MACE zu Woche 16 • Neutropenie zu Woche 16 • Suizidgedanken und -verhalten zu Woche 16 • Adjudizierte wahrscheinliche und gesicherte chronisch-entzündliche Darmerkrankungen zu Woche 16 • Hypersensitivität einschließlich anaphylaktischer Reaktionen zu Woche 16 • Hepatotoxizität zu Woche 16

Studie	Operationalisierung				
	<p><u>Analyse-Set</u></p> <p>Die Auswertung der Endpunkte zu UE von besonderem Interesse erfolgte auf Basis des SS.</p> <p><u>Statistische Methoden</u></p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Endpunkt</th> <th style="text-align: left;">Analyse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Potenzielle Hy’s Law Fälle zu Woche 16 • Schwerwiegende Infektionen zu Woche 16 • Pilzinfektionen zu Woche 16 • Opportunistische Infektionen einschließlich Tuberkulose zu Woche 16 • Malignitäten zu Woche 16 • MACE zu Woche 16 • Neutropenie zu Woche 16 • Suizidgedanken und -verhalten zu Woche 16 • Adjudizierte wahrscheinliche und gesicherte chronisch-entzündliche Darmerkrankungen zu Woche 16 • Hypersensitivität einschließlich anaphylaktischer Reaktionen zu Woche 16 • Hepatotoxizität zu Woche 16 </td> <td> <p>Die Darstellung erfolgt deskriptiv mit der Angabe in n (%).</p> <p>Fehlende Werte wurden gemäß der Vorgaben der Studienunterlagen der Studien BE MOBILE 1 (7, 21, 22) und BE MOBILE 2 (8, 23, 24) imputiert.</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Analyse	<ul style="list-style-type: none"> • Potenzielle Hy’s Law Fälle zu Woche 16 • Schwerwiegende Infektionen zu Woche 16 • Pilzinfektionen zu Woche 16 • Opportunistische Infektionen einschließlich Tuberkulose zu Woche 16 • Malignitäten zu Woche 16 • MACE zu Woche 16 • Neutropenie zu Woche 16 • Suizidgedanken und -verhalten zu Woche 16 • Adjudizierte wahrscheinliche und gesicherte chronisch-entzündliche Darmerkrankungen zu Woche 16 • Hypersensitivität einschließlich anaphylaktischer Reaktionen zu Woche 16 • Hepatotoxizität zu Woche 16 	<p>Die Darstellung erfolgt deskriptiv mit der Angabe in n (%).</p> <p>Fehlende Werte wurden gemäß der Vorgaben der Studienunterlagen der Studien BE MOBILE 1 (7, 21, 22) und BE MOBILE 2 (8, 23, 24) imputiert.</p>
Endpunkt	Analyse				
<ul style="list-style-type: none"> • Potenzielle Hy’s Law Fälle zu Woche 16 • Schwerwiegende Infektionen zu Woche 16 • Pilzinfektionen zu Woche 16 • Opportunistische Infektionen einschließlich Tuberkulose zu Woche 16 • Malignitäten zu Woche 16 • MACE zu Woche 16 • Neutropenie zu Woche 16 • Suizidgedanken und -verhalten zu Woche 16 • Adjudizierte wahrscheinliche und gesicherte chronisch-entzündliche Darmerkrankungen zu Woche 16 • Hypersensitivität einschließlich anaphylaktischer Reaktionen zu Woche 16 • Hepatotoxizität zu Woche 16 	<p>Die Darstellung erfolgt deskriptiv mit der Angabe in n (%).</p> <p>Fehlende Werte wurden gemäß der Vorgaben der Studienunterlagen der Studien BE MOBILE 1 (7, 21, 22) und BE MOBILE 2 (8, 23, 24) imputiert.</p>				

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-94: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zu UE von besonderem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

BE MOBILE 1

Tabelle 4-95: Ergebnisse zu UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 1 (nr-axSpA) (SS)

Kategorie	Bimekizumab N = 128 n (%)	Placebo N = 126 n (%)
<i>Woche 16</i>		
Potenzielle Hy's Law Fälle	0	0
Schwerwiegende Infektionen	0	0
Pilzinfektionen	9 (7,0)	0
Opportunistische Infektionen einschließlich Tuberkulose	1 (0,8)	0
Malignitäten ^a	0	0
MACE	0	0
Neutropenie	1 (0,8)	0
Suizidgedanken und -verhalten	0	0
Adjudizierte wahrscheinliche und gesicherte chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	0	1 (0,8)
Hypersensitivität einschließlich anaphylaktischer Reaktionen	3 (2,3)	3 (2,4)
Hepatotoxizität	7 (5,5)	3 (2,4)
a: Malignitäten wurden über das SMQ „maligne Tumoren“ erhoben. Quelle: (7)		

In der Studie BE MOBILE 1 sind in beiden Behandlungsgruppen bis Woche 16 keine Potenziellen Hy's Law Fälle, schwerwiegenden Infektionen, Malignitäten, MACE oder Suizidgedanken und -verhalten aufgetreten.

Die bis Woche 16 aufgetretenen UE von besonderem Interesse (Pilzinfektionen, opportunistische Infektionen einschließlich Tuberkulose, Neutropenie, adjudizierte wahrscheinliche und gesicherte chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Hypersensitivität einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Hepatotoxizität) traten etwa gleich häufig in beiden Behandlungsgruppen auf mit Ausnahme der Pilzinfektionen, die etwas häufiger im Bimekizumab-Arm vorkamen (7 % versus 0 %). Die aufgetretenen Pilzinfektionen waren nicht schwer.

BE MOBILE 2

Tabelle 4-96: Ergebnisse zu UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE MOBILE 2 (AS) (RS)

Kategorie	Bimekizumab N = 221 n (%)	Placebo N = 111 n (%)
<i>Woche 16</i>		
Potenzielle Hy's Law Fälle ^a	2 (1,0)	0
Schwerwiegende Infektionen	1 (0,5)	1 (0,9)
Pilzinfektionen	14 (6,3)	0
Opportunistische Infektionen einschließlich Tuberkulose	0	0
Malignitäten ^b	0	0
MACE	0	0
Neutropenie	1 (0,5)	0
Suizidgedanken und -verhalten	0	0
Adjudizierte wahrscheinliche und gesicherte chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	2 (0,9)	0
Hypersensitivität einschließlich anaphylaktischer Reaktionen	17 (7,7)	2 (1,8)
Hepatotoxizität	10 (4,5)	4 (3,6)
<p>a: n = Anzahl der Patientinnen und Patienten, die gemäß Hy's Law abweichende Laborwerte während des Behandlungszeitraums aufweisen. Bei einer Patientin bzw. einem Patienten musste die Erhöhung von Bilirubin und ALT oder AST (und das Fehlen einer ALP-Erhöhung, falls zutreffend) bei der gleichen Visite festgestellt werden. Bei der Patientin bzw. dem Patienten 40043-12339 wurde vor der Per-Protocol-Laborprobe das UE Hepatitis A Erkrankung serologisch bestätigt, sodass ein Hy's Law Fall ausgeschlossen wurde.</p> <p>b: Malignitäten wurden über das SMQ „maligne Tumoren“ erhoben.</p> <p>Quelle: (8)</p>		

In der Studie BE MOBILE 2 sind in beiden Behandlungsgruppen bis Woche 16 keine opportunistischen Infektionen einschließlich Tuberkulose, Malignitäten, MACE oder Suizidgedanken und -verhalten aufgetreten.

Die bis Woche 16 aufgetretenen UE von besonderem Interesse (Potenzielle Hy's Law Fälle, schwerwiegende Infektionen, Pilzinfektionen, Neutropenie, adjudizierte wahrscheinliche und gesicherte chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Hypersensitivität einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Hepatotoxizität) traten etwa gleich häufig in beiden Behandlungsgruppen auf mit Ausnahme der Pilzinfektionen und Hypersensitivität einschließlich anaphylaktischer Reaktionen. Im Bimekizumab-Arm traten im Vergleich zu Placebo etwas häufiger Pilzinfektionen (6,3 % versus 0 %) und Hypersensitivität einschließlich anaphylaktischer Reaktionen (7,7 % versus 1,8 %) auf. Die aufgetretenen Pilzinfektionen und UE unter Hypersensitivität einschließlich anaphylaktischer Reaktionen waren nicht schwer.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, siehe Abschnitt 4.2.5.3

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.4.2 UE (Unerwünschte Ereignisse) - Zusammenfassung der Ergebnisse

In den Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 (gesamte axSpA-Population) traten sowohl unter Bimekizumab als auch im Placebo-Arm nur sehr wenige SUE, schwere UE und UE, die zum Studienabbruch führten, auf. Es gab bis Woche 16 keine Patientinnen und Patienten, die von UE, die zum Tod führten, betroffen waren.

In der Detaildarstellung der UE, zeigte sich, dass in keiner der beiden Studien SUE oder schwere UE mit $\geq 5\%$ Inzidenz auftraten. In beiden Studien hatten weniger als 5 % der Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm UE, die zum Studienabbruch führten.

In beiden Studien traten bei den UE am häufigsten Ereignisse auf, die der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ zugeordnet wurden. Zusätzlich traten in der Studie BE MOBILE 1 bei mehr als $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm Ereignisse auf, die der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ zugeordnet wurden und in der Studie BE MOBILE 2 traten bei mehr als $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm zusätzlich Ereignisse auf, die der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ zugeordnet wurden.

Zusammenfassend weist Bimekizumab in beiden Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 ein gutes Verträglichkeitsprofil für die Indikation axSpA auf.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z. B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z. B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z. B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-97: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-98 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-98: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator- b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator- d>
Nicht zutreffend.						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend. Keine Studie hat die Einschlusskriterien für eines der Teilanwendungsgebiete erfüllt. Die Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 werden nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend. Keine Studie hat die Einschlusskriterien für eines der Teilanwendungsgebiete erfüllt. Die Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 werden nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-99: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-100: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-101: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-102: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-103: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-104: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-105: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-106: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-107: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-108: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-109: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellten RCT-Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 entsprechen gemäß der VerFO des G-BA der Evidenzstufe Ib (18). Es erfolgt keine Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise, da keine geeigneten Studien vorlagen, um einen Zusatznutzen für Bimekizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT abzuleiten. Es werden die Ergebnisse der placebokontrollierten Zulassungsstudien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 dargestellt, die den medizinischen Nutzen für Bimekizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet belegen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Im Rahmen der systematischen Recherche in bibliografischen Datenbanken und in den Studienregistern konnte keine relevante Studie identifiziert werden, die die Ableitung eines Zusatznutzens basierend auf der vom G-BA festgelegten zVT erlaubt. Daher wird für Bimekizumab in der Indikation axSpA kein Zusatznutzen beansprucht.

Der medizinische Nutzen von Bimekizumab hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens für die Behandlung Erwachsener mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, nachgewiesen durch erhöhtes CRP und/oder MRT, die auf NSAR unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben und für die Behandlung Erwachsener mit aktiver AS, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, von der EMA festgestellt und bestätigt.

Im vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen der Therapie mit Bimekizumab im Vergleich zu Placebo in der Indikation axSpA auf Grundlage der beiden Zulassungsstudien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 dargestellt.

Bei axSpA handelt es sich um eine chronische und progrediente Erkrankung mit sehr heterogenem Krankheitsbild. Patientinnen und Patienten leiden unter Schmerzen und der Beeinträchtigung der körperlichen Funktionsfähigkeit, einhergehend mit einer stark verminderten Lebensqualität. Patientinnen und Patienten entwickeln im Therapieverlauf häufig eine Unverträglichkeit oder einen Wirkverlust. Daher besteht durch die Notwendigkeit einer langfristigen Behandlung und die vielfältigen Symptome der axSpA ein hoher Bedarf an verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten. Zudem wurde in klinischen Studien gezeigt, dass die Wirksamkeit von bDMARD in aufeinanderfolgenden Therapielinien nachweislich abnimmt (4-6). Dies führt nach dem Versagen einer ersten Behandlung mit bDMARD zu einer starken Einschränkung der Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit axSpA. Im Vergleich zu anderen rheumatischen Erkrankungen wie RA oder PsA steht eine deutlich geringere Anzahl an Therapieoptionen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Behandlung zur Verfügung. Dies gilt insbesondere für nr-axSpA, da nicht alle Therapieoptionen zur Behandlung der AS auch eine Zulassung für das Teilanwendungsgebiet der nr-axSpA haben.

Breites Wirksamkeitsspektrum von Bimekizumab bei axSpA

Bimekizumab zeigt bei einem breiten Spektrum klinischer Manifestationen sowohl bei Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA als auch bei Patientinnen und Patienten mit AS eine gute Wirksamkeit. In der placebokontrollierten Periode (bis Woche 16) der Studien BE MOBILE 1 (nr-axSpA) und BE MOBILE 2 (AS) erreichten unter Bimekizumab statistisch signifikant mehr Patientinnen und Patienten das ASAS 40 Ansprechen als unter Placebo, was gleichbedeutend mit einer klinisch relevanten Reduktion der Krankheitsaktivität ist (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1.1). Darüber hinaus zeigen die Daten des klinischen axSpA-Studienprogramms, dass Bimekizumab die Krankheitsaktivität bereits eine Woche nach Behandlungsbeginn reduzierte und die Reduktion bis Woche 52 kontinuierlich anhielt (7-9).

Gemessen anhand des ASDAS erreichten 46,1 % der Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA und 44,8 % der Patientinnen und Patienten mit AS unter Bimekizumab zu Woche 16 eine niedrige Krankheitsaktivität (ASDAS < 2,1), während dies unter Placebo nur von 21,1 % bzw. 17,4 % der Patientinnen und Patienten erreicht wurde (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1.2). Im gesamten Studienverlauf (bis Woche 52) ging mehr als die Hälfte der mit Bimekizumab behandelten Patientinnen und Patienten mit axSpA von einer sehr hohen/hohen Krankheitsaktivität (ASDAS \geq 2,1) zu einer niedrigen Krankheitsaktivität (ASDAS < 2,1) über (7-9). Bei der Behandlung der axSpA stellt eine niedrige Krankheitsaktivität/Remission ein wichtiges Therapieziel dar, welches unter Bimekizumab von der Mehrheit der Patientinnen und Patienten erreicht wurde.

Vergleichbar gute Wirksamkeit bei bDMARD-naiven und bDMARD-erfahrenen Patientinnen und Patienten

Die gute Wirksamkeit von Bimekizumab war unabhängig davon, ob Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA und Patientinnen und Patienten mit AS bereits mit einem bDMARD vorbehandelt worden waren: Die klinisch bedeutsame Verbesserung der Krankheitsaktivität (ASAS 40 Ansprechen) unter Bimekizumab konnte im Studienprogramm sowohl bei TNF- α -Inhibitor-naiven Patientinnen und Patienten als auch TNF- α -Inhibitor-erfahrenen Patientinnen und Patienten gezeigt werden (7-9). Somit stellt Bimekizumab auch eine neue, wirksame Therapieoption für Patientinnen und Patienten dar, die auf eine erste bDMARD-Therapie unzureichend angesprochen haben und weiterhin unter einer hohen Krankheitslast leiden.

Schnelle, effektive und langanhaltende Symptomkontrolle mit Bimekizumab bei axSpA

Schnelle Symptomkontrolle

Bimekizumab bewirkt eine schnelle und wirksame Symptomkontrolle bereits nach der ersten Dosis. Im Studienprogramm konnte bereits eine Woche nach der ersten Dosis für die patientenberichteten ASAS-Komponenten PGADA (Beurteilung der Krankheitsaktivität durch die Patientinnen und Patienten), den totalen Wirbelsäulenschmerz, der körperlichen Funktionsfähigkeit (BASFI) sowie für die Intensität und Dauer der Morgensteifigkeit (Frage 5 und 6 des BASDAI) eine signifikante Verbesserung gezeigt werden (7-9).

Effektive Symptomkontrolle

Neben einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der Krankheitsaktivität konnte unter Bimekizumab auch eine effektive Linderung der Leitsymptome der axSpA gezeigt werden: In den Studien BE MOBILE 1 (nr-axSpA) und BE MOBILE 2 (AS) war die Reduktion des nächtlichen Wirbelsäulenschmerzes unter Bimekizumab signifikant größer als unter Placebo (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.5.1). Darüber hinaus zeigen die Daten des klinischen axSpA-Studienprogramms, dass sich die Dauer und Intensität der Morgensteifigkeit, der Fatigue sowie der Mobilität (BASMI) unter der Behandlung mit Bimekizumab verbesserten (7-9).

Zudem konnte unter Bimekizumab gegenüber Placebo ein Vorteil hinsichtlich der Reduktion der Entzündung von Iliosakralgelenken und Wirbelsäule mittels bildgebender Verfahren gezeigt werden (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3). Zusätzlich erreichten unter Bimekizumab gegenüber Placebo signifikant mehr Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA und Patientinnen und Patienten mit AS zu Woche 16 einen Enthesitis-freien Status (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.4.1), was mit einer vollständigen Symptombefreiheit hinsichtlich der Enthesitis einhergeht. Des Weiteren hatten im Vergleich zum Placebo-Arm weniger Patientinnen und Patienten unter Bimekizumab eine Uveitis (7-9).

Mit der effektiven Linderung der Leitsymptome der axSpA durch die Behandlung mit Bimekizumab geht auch eine deutlich gesteigerte Lebensqualität einher. Die Verbesserung der SF-36 PCS war unter Bimekizumab sowohl bei Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA als auch bei Patientinnen und Patienten mit AS signifikant größer im Vergleich zu Placebo (Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1). Darüber hinaus erreichten sowohl Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA als auch Patientinnen und Patienten mit AS unter Bimekizumab im Vergleich zu Placebo eine signifikant größere Verbesserung der erkrankungsbezogenen Lebensqualität (gemessen anhand des ASQoL, Abschnitt 4.3.1.3.1.3.2).

Zusammenfassend verbessert die Behandlung mit Bimekizumab die klinische Symptomatik und die Lebensqualität deutlich. Die geringere Beeinträchtigung des Alltags durch die Erkrankung reduziert die Krankheitslast und ermöglicht den Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA und den Patientinnen und Patienten mit AS wieder eine aktive Teilnahme am sozialen Leben.

Langanhaltende Symptomkontrolle

Das axSpA-Studienprogramm umfasst zusätzlich die Studien BE AGILE (Studiendauer 48 Wochen) und die anschließende OL-Extensionsstudie der BE AGILE (Studiendauer 204 Wochen) für die AS. Drei Jahre nach Start der Studie BE AGILE (zu Woche 156) wurde eine Interimsanalyse zur Beurteilung der Langzeitwirksamkeit und -verträglichkeit von Bimekizumab durchgeführt. In beiden Studien wurde unter der Therapie mit Bimekizumab ein robuster und langanhaltender Behandlungseffekt von mindestens drei Jahren in der Indikation AS gezeigt (Tabelle 4-110). Patientinnen und Patienten, die mit Bimekizumab behandelt wurden, erreichten eine dauerhafte und umfassende Reduktion der Krankheitsaktivität sowie eine Verbesserung des totalen Wirbelsäulenschmerzes, der Fatigue, der körperlichen Funktionsfähigkeit (BASFI) und der erkrankungsbezogenen Lebensqualität (ASQoL) (10).

Tabelle 4-110: Langzeitwirksamkeit von Bimekizumab – Studie BE AGILE und OL-Extensionsstudie der BE AGILE

Endpunkt [Imputationsmethode]	Baseline	Woche 48	Woche 156
	Bimekizumab 160 mg Q4W ^a N = 147	Bimekizumab 160 mg Q4W ^a N = 147	Bimekizumab 160 mg Q4W ^a N = 147
Krankheitsaktivität, n (%)			
ASAS 40 Ansprechen [NRI]	-	75 (51,0)	84 (57,1)
ASAS < 2 (Partielle Remission, PR) [NRI]	-	36 (24,5)	46 (31,3)
ASDAS < 2,1 (niedrige Krankheitsaktivität) [NRI]	-	73 (49,7)	79 (53,7)
Totaler Wirbelsäulenschmerz, MW (SE/SD)			
Totaler Wirbelsäulenschmerz [MI]	6,9 (0,2)	3,2 (0,2)	2,6 (0,2)
Fatigue, MW (SE/SD)			
Fatigue (BASDAI Frage 1) [MI]	6,6 (0,1)	3,6 (0,2)	2,9 (0,2)
Körperliche Funktionsfähigkeit, MW(SE/SD)			
BASFI [MI]	5,6 (0,2)	3,1 (0,2)	2,7 (0,2)
Erkrankungsbezogene Lebensqualität, MW(SE/SD)			
ASQoL [MI]	8.3 (0,4)	3,7 (0,3)	3,1 (0,3) ^b
a: Patientinnen und Patienten, die während der Dosis-verblindeten Studienperiode (Woche 12 - 48) der Studie BE AGILE und während der OL-Extensionsstudie der BE AGILE (Woche 48 - 156) 160 mg Bimekizumab Q4W erhielten.			
b: Die Datenerhebung erfolgte zu Woche 144.			
Quelle: (10)			

Gute Langzeitverträglichkeit von Bimekizumab bei axSpA

Die Daten der Studien BE MOBILE 1 (nr-axSpA) und BE MOBILE 2 (AS) bestätigen das gute Verträglichkeitsprofil von Bimekizumab (Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1), welches bereits für die Indikation Psoriasis gezeigt werden konnte und hinsichtlich des Auftretens von UE mit anderen Biologika vergleichbar ist (11-14). Wie bereits in Studien mit anderen IL-17-Inhibitoren gezeigt, zählen auch unter der Behandlung mit Bimekizumab nicht schwerwiegende Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege und orale Candida-Infektionen zu den am häufigsten beobachteten UE (7-9, 15, 16). Das gute Verträglichkeitsprofil von Bimekizumab wird auch durch die 48 Wochen Daten der Studie BE AGILE sowie der 3-Jahresdaten der OL-Extensionsstudie der Studie BE AGILE (Tabelle 4-111) bestätigt (10).

Tabelle 4-111: Langzeitverträglichkeit von Bimekizumab – Studie BE AGILE und OL-Extensionsstudie der BE AGILE

Kategorie	<i>BE AGILE</i> (SS) <i>Woche 0 - 48^a</i>	<i>OL-Extensionsstudie</i> (SS) <i>Woche 48 - 156^b</i>	<i>BE AGILE/</i> <i>OL-Extensionsstudie</i> (SS) <i>Woche 0 - 156^{a, b}</i>
	Bimekizumab N = 303 n (%)	Bimekizumab N = 255 n (%)	Bimekizumab N = 303 n (%)
UE (Gesamt)	235 (77,6)	215 (84,3)	280 (92,4)
SUE	13 (4,3)	31 (12,2)	43 (14,2)
UE, die zum Studienabbruch führten	20 (6,6)	14 (5,5)	37 (12,2)
UE, die zum Tod führten ^c	1 (0,3)	1 (0,4)	2 (0,7)
UE mit ≥ 5 % Inzidenz auf Ebene der PT^d			
Nasopharyngitis	34 (11,2)	34 (13,3)	57 (18,8)
Infektionen der oberen Atemwege	17 (5,6)	24 (9,4)	37 (12,2)
Bronchitis	18 (5,9)	15 (5,9)	33 (10,9)
Pharyngitis	18 (5,9)	15 (5,9)	29 (9,6)
ALT erhöht	13 (4,3)	15 (5,9)	23 (7,6)
Orale Candidose	16 (5,3)	13 (5,1)	23 (7,6)
Hypercholesterinämie	12 (4,0)	11 (4,3)	20 (6,6)
Hypertonie	10 (3,3)	11 (4,3)	20 (6,6)
Rhinitis	14 (4,6)	6 (2,4)	20 (6,6)
Tonsillitis	8 (2,6)	13 (5,1)	19 (6,3)
Arthralgie	8 (2,6)	11 (4,3)	18 (5,9)
Konjunktivitis	10 (3,3)	10 (3,9)	18 (5,9)
Kopfschmerz	13 (4,3)	6 (2,4)	18 (5,9)
Atemwegsinfektion	11 (3,6)	8 (3,1)	18 (5,9)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	13 (4,3)	5 (2,0)	17 (5,6)
Orale Pilzinfektion	14 (4,6)	8 (3,1)	16 (5,3)
AST erhöht	9 (3,0)	9 (3,5)	16 (5,3)
<p>a: Die Darstellung der TEAE erfolgt zusammengefasst für alle in der Studie BE AGILE verwendeten Dosierungen von Bimekizumab.</p> <p>b: Alle Patientinnen und Patienten erhielten während der OL-Extensionsstudie der BE AGILE (ab Woche 48) 160 mg Bimekizumab Q4W.</p> <p>c: Ein Todesfall trat in Woche 0 - 48 aufgrund eines Herzstillstandes bei einer Patientin bzw. einem Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren auf und ein Todesfall trat während der OL-Extensionsstudie aufgrund eines Straßenverkehrsunfalls auf.</p> <p>d: Der Schwellenwert von ≥ 5 % Inzidenz bezieht sich auf den gesamten Studienzeitraum der Studie BE AGILE inklusive der OL-Extensionsstudie (Woche 0 – 156).</p> <p>Quelle: (10)</p>			

Zusammenfassung

Zur Behandlung der axSpA besteht aufgrund des heterogenen Krankheitsbildes mit vielfältigen Symptomen und der Notwendigkeit einer langfristigen Behandlung ein hoher Bedarf an verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten. Nicht alle Therapieoptionen, die zur Behandlung der AS zugelassen sind, haben ebenfalls eine Zulassung für die nr-axSpA. Daher stehen insgesamt weniger Optionen für die Behandlung der nr-axSpA zur Verfügung. Darüber hinaus weisen die aktuell verfügbaren Therapieoptionen verschiedene Limitationen auf, wie eine unzureichende Symptom- bzw. Krankheitskontrolle, einen Wirkverlust im Laufe der Zeit sowie eine unzureichende Wirksamkeit bei bDMARD-erfahrenen Patientinnen und Patienten. Damit einhergehend schreitet bei vielen Patientinnen und Patienten die irreversible progrediente strukturelle Schädigung der Gelenke und der Wirbelsäule voran, was zu einer erheblich verminderten Lebensqualität führt, sich in Unzufriedenheit bezüglich des Therapieerfolgs äußert und dementsprechend in häufigen Therapiewechseln resultiert.

Die beiden Zulassungsstudien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 weisen den medizinischen Nutzen von Bimekizumab im Vergleich zu Placebo in der Indikation axSpA nach. Darüber hinaus stehen mit der Studie BE AGILE und der OL-Extensionsstudie der BE AGILE 3-Jahresdaten zur Langzeitwirksamkeit und -verträglichkeit von Bimekizumab zur Verfügung. Insgesamt zeigt das axSpA-Studienprogramm, dass Bimekizumab den therapeutischen Bedarf durch folgende Charakteristika deckt:

- Breites Wirksamkeitsspektrum hinsichtlich einer Vielzahl klinisch relevanter Manifestationen (wie z. B. Uveitis, Enthesitis, periphere Arthritis) für die gesamte Bandbreite der axSpA (nr-axSpA und AS) über die axialen Manifestationen hinaus
- Vergleichbar gute Wirksamkeit bei bDMARD-naiven und bDMARD-erfahrenen Patientinnen und Patienten
- Schnelle Symptomkontrolle
- Effektive Symptomkontrolle (Reduktion der Krankheitsaktivität, wirksame Linderung der Leitsymptome der axSpA, Reduktion des Entzündungsgeschehens, Reduktion von progredienten Gelenkschädigungen)
- Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- Langanhaltende Symptomkontrolle und gute Langzeitverträglichkeit

Die Therapie mit Bimekizumab in der Indikation axSpA schließt folglich eine wichtige Behandlungslücke und ermöglicht Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA und Patientinnen und Patienten mit AS wieder eine aktive Teilnahme am sozialen Leben.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-112: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
<u>Teil-AWG A1</u> Erwachsene mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die unzureichend auf eine NSAR angesprochen haben.	Zusatznutzen nicht belegt
<u>Teil-AWG A2</u> Erwachsene mit aktiver nr-axSpA mit objektiven Anzeichen einer Entzündung angezeigt durch erhöhtes CRP und/oder Nachweis durch MRT, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt.	
<u>Teil-AWG B1</u> Erwachsene mit aktiver AS , die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.	Zusatznutzen nicht belegt
<u>Teil-AWG B2</u> Erwachsene mit aktiver AS , die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber dieser vorliegt.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevantem Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. UCB Pharma S.A. Fachinformation Bimzelx® 160 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertipen (Stand 06/2023). 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Upadacitinib (Neues Anwendungsgebiet: axiale Spondyloarthritis, nicht-röntgenologisch). 2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tofacitinib (Neues Anwendungsgebiet: ankylosierende Spondylitis). 2022.
4. Lie E, van der Heijde D, Uhlig T, Mikkelsen K, Rodevand E, Koldingsnes W, et al. Effectiveness of switching between TNF inhibitors in ankylosing spondylitis: data from the NOR-DMARD register. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(1):157-163.
5. Navarro-Compan V, Plasencia-Rodriguez C, de Miguel E, Diaz Del Campo P, Balsa A, Gratacos J. Switching biological disease-modifying antirheumatic drugs in patients with axial spondyloarthritis: results from a systematic literature review. *RMD Open*. 2017;3(2):e000524.
6. Dougados M, Wei JC, Landewe R, Sieper J, Baraliakos X, Van den Bosch F, et al. Efficacy and safety of ixekizumab through 52 weeks in two phase 3, randomised, controlled clinical trials in patients with active radiographic axial spondyloarthritis (COAST-V and COAST-W). *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(2):176-185.
7. UCB Biopharma SRL. Clinical Study Report AS0010. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Subjects with Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. 2023.
8. UCB Biopharma SRL. Clinical Study Report AS0011. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Subjects with Active Ankylosing Spondylitis. 2023.
9. van der Heijde D, Deodhar A, Baraliakos X, Brown MA, Dobashi H, Dougados M, et al. Efficacy and safety of bimekizumab in axial spondyloarthritis: results of two parallel phase 3 randomised controlled trials. *Annals of the rheumatic diseases*. 2023.
10. Baraliakos X, Deodhar A, Dougados M, Gensler LS, Molto A, Ramiro S, et al. Safety and Efficacy of Bimekizumab in Patients with Active Ankylosing Spondylitis: 3-Year Results from a Phase 2b Randomized Controlled Trial and its Open-Label Extension Study. *Arthritis Rheumatol*. 2022.
11. Warren RB, Blauvelt A, Bagel J, Papp KA, Yamauchi P, Armstrong A, et al. Bimekizumab versus Adalimumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2021.

12. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Langley RG, Armstrong A, Warren RB, et al. Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10273):487-498.
13. Reich K, Warren RB, Lebwohl M, Gooderham M, Strober B, Langley RG, et al. Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2021.
14. Blauvelt A, Papp KA, Merola JF, Gottlieb AB, Cross N, Madden C, et al. Bimekizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: 60-week results from BE ABLE 2, a randomized, double-blinded, placebo-controlled, phase 2b extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1367-1374.
15. Eli Lilly and Company (Ireland) Limited. Fachinformation Taltz® (Stand 01/2023). 2023.
16. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx® 150 mg/-300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Cosentyx® 150 mg/-300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand 01/2023). 2023.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-267, Bimekizumab (Stand 20.03.2018). 2018.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (in der Fassung vom 18.12.2008, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 15.12.2022, in Kraft getreten am 07.04.2023). 2023.
19. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*. 2006;94(4):451-455.
20. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. 2011.
21. UCB Biopharma SRL. Statistical Analysis Plan AS0010 (Amendment 2). A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBOCONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN STUDY PARTICIPANTS WITH ACTIVE NONRADIOGRAPHIC AXIAL SPONDYLOARTHRITIS. 2021.
22. UCB Biopharma SRL. Clinical Study Protocol AS0010 (Amendment 4). A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN SUBJECTS WITH ACTIVE NONRADIOGRAPHIC AXIAL SPONDYLOARTHRITIS. 2021.
23. UCB Biopharma SRL. Statistical Analysis Plan AS0011 (Amendment 2). A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN THE TREATMENT OF STUDY PARTICIPANTS WITH ACTIVE ANKYLOSING SPONDYLITIS. 2021.
24. UCB Biopharma SRL. Clinical Study Protocol AS0011 (Amendment 4). A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN SUBJECTS WITH ACTIVE ANKYLOSING SPONDYLITIS. 2021.

25. Anderson JJ, Baron G, van der Heijde D, Felson DT, Dougados M. Ankylosing spondylitis assessment group preliminary definition of short-term improvement in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2001;44(8):1876-1886.
26. Landewé R, van Tubergen A. Clinical Tools to Assess and Monitor Spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(7):47.
27. van der Heijde D, Joshi A, Pangan AL, Chen N, Betts K, Mittal M, et al. ASAS40 and ASDAS clinical responses in the ABILITY-1 clinical trial translate to meaningful improvements in physical function, health-related quality of life and work productivity in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(1):80-88.
28. Davis JC, Jr., Revicki D, van der Heijde DM, Rentz AM, Wong RL, Kupper H, et al. Health-related quality of life outcomes in patients with active ankylosing spondylitis treated with adalimumab: results from a randomized controlled study. *Arthritis Rheum.* 2007;57(6):1050-1057.
29. Mease P, Walsh JA, Baraliakos X, Inman R, de Vlam K, Wei JC, et al. Translating Improvements with Ixekizumab in Clinical Trial Outcomes into Clinical Practice: ASAS40, Pain, Fatigue, and Sleep in Ankylosing Spondylitis. *Rheumatol Ther.* 2019;6(3):435-450.
30. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the Treatment of Axial Spondyloarthritis. 2017.
31. Kiltz U, Braun J, Becker A, Chenot JF, Dreimann M, Hammel L, et al. Langfassung zur S3-Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen, Update 2019: Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften und weiterer Organisationen. *Z Rheumatol.* 2019;78(Suppl 1):3-64.
32. Brandt J, Listing J, Sieper J, Rudwaleit M, van der Heijde D, Braun J. Development and preselection of criteria for short term improvement after anti-TNF α treatment in ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases.* 2004;63(11):1438-1444.
33. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Annals of the rheumatic diseases.* 2013;72(6):815-822.
34. Sieper J, Lenaerts J, Wollenhaupt J, Rudwaleit M, Mazurov VI, Myasoutova L, et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Annals of the rheumatic diseases.* 2014;73(1):101-107.
35. Betts KA, Griffith J, Song Y, Mittal M, Joshi A, Wu EQ, et al. Network Meta-Analysis and Cost Per Responder of Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin Inhibitors in the Treatment of Active Ankylosing Spondylitis. *Rheumatol Ther.* 2016;3(2):323-336.
36. Callhoff J, Sieper J, Weiss A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNF α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases.* 2015;74(6):1241-1248.
37. Maneiro JR, Souto A, Salgado E, Mera A, Gomez-Reino JJ. Predictors of response to TNF antagonists in patients with ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis: systematic review and meta-analysis. *RMD Open.* 2015;1(1):e000017.
38. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, Singh JA, Veras MM, Tanjong Ghogomu E, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(4):CD005468.

39. Lukas C, Landewé R, Sieper J, Dougados M, Davis J, Braun J, et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(1):18-24.
40. Kilic E, Kilic G, Akgul O, Ozgocmen S. Discriminant validity of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis: a cohort study. *Rheumatology international*. 2015;35(6):981-989.
41. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, Van den Bosch F, Listing J, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(12):1811-1818.
42. Machado P, Navarro-Compán V, Landewé R, van Gaalen FA, Roux C, van der Heijde D. Calculating the ankylosing spondylitis disease activity score if the conventional c-reactive protein level is below the limit of detection or if high-sensitivity c-reactive protein is used: an analysis in the DESIR cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(2):408-413.
43. Machado P, Landewé R, Lie E, Kvien TK, Braun J, Baker D, et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(1):47-53.
44. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, Ortolan A, Webers C, Baraliakos X, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Annals of the rheumatic diseases*. 2022.
45. Machado PM, Landewé R, Heijde DV, Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): 2018 update of the nomenclature for disease activity states. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(10):1539-1540.
46. Smolen JS, Schöls M, Braun J, Dougados M, FitzGerald O, Gladman DD, et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(1):3-17.
47. Ramiro S, van der Heijde D, van Tubergen A, Stolwijk C, Dougados M, van den Bosch F, et al. Higher disease activity leads to more structural damage in the spine in ankylosing spondylitis: 12-year longitudinal data from the OASIS cohort. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(8):1455-1461.
48. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *The Journal of rheumatology*. 1994;21(12):2286-2291.
49. van Tubergen A, Black PM, Coteur G. Are patient-reported outcome instruments for ankylosing spondylitis fit for purpose for the axial spondyloarthritis patient? A qualitative and psychometric analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(10):1842-1851.
50. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ixekizumab (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis). 2018.

51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Upadacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis). 2021.
52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tofacitinib (neues Anwendungsgebiet: Psoriasis-Arthritis). 2019.
53. Calin A, Nakache JP, Gueguen A, Zeidler H, Mielants H, Dougados M. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) an appropriate instrument? *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(9):878-882.
54. Haywood KL, Garratt AM, Jordan K, Dziedzic K, Dawes PT. Disease-specific, patient-assessed measures of health outcome in ankylosing spondylitis: reliability, validity and responsiveness. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(11):1295-1302.
55. Landewé R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(1):39-47.
56. van der Heijde D, Dougados M, Landewé R, Sieper J, Maksymowych WP, Rudwaleit M, et al. Sustained efficacy, safety and patient-reported outcomes of certolizumab pegol in axial spondyloarthritis: 4-year outcomes from RAPID-axSpA. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(9):1498-1509.
57. Ortolan A, Lorenzin M, Felicetti M, Ramonda R. Do Obesity and Overweight Influence Disease Activity Measures in Axial Spondyloarthritis? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(12):1815-1825.
58. López-Medina C, Molto A, Claudepierre P, Dougados M. Clinical manifestations, disease activity and disease burden of radiographic versus non-radiographic axial spondyloarthritis over 5 years of follow-up in the DESIR cohort. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(2):209-216.
59. Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(6):770-776.
60. Lukas C, Braun J, van der Heijde D, Hermann KG, Rudwaleit M, Ostergaard M, et al. Scoring inflammatory activity of the spine by magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis: a multireader experiment. *The Journal of rheumatology*. 2007;34(4):862-870.
61. Baraliakos X, Landewé R, Hermann KG, Listing J, Golder W, Brandt J, et al. Inflammation in ankylosing spondylitis: a systematic description of the extent and frequency of acute spinal changes using magnetic resonance imaging. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(5):730-734.
62. van der Heijde D, Landewe R, Hermann KG, Rudwaleit M, Ostergaard M, Oostveen A, et al. Is there a preferred method for scoring activity of the spine by magnetic resonance imaging in ankylosing spondylitis? *The Journal of rheumatology*. 2007;34(4):871-873.

63. Braun J, Baraliakos X, Hermann KG, Landewé R, Machado PM, Maksymowych WP, et al. Effect of certolizumab pegol over 96 weeks of treatment on inflammation of the spine and sacroiliac joints, as measured by MRI, and the association between clinical and MRI outcomes in patients with axial spondyloarthritis. *RMD Open*. 2017;3(1):e000430.
64. Maksymowych WP, Inman RD, Salonen D, Dhillon SS, Williams M, Stone M, et al. Spondyloarthritis research Consortium of Canada magnetic resonance imaging index for assessment of sacroiliac joint inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2005;53(5):703-709.
65. Zhang P, Yu K, Guo R, Shah S, Morelli JN, Runge VA, et al. Ankylosing spondylitis: correlations between clinical and MRI indices of sacroiliitis activity. *Clin Radiol*. 2015;70(1):62-66.
66. Maksymowych WP, Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Citera G, et al. Clinical and MRI responses to etanercept in early non-radiographic axial spondyloarthritis: 48-week results from the EMBARK study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(7):1328-1335.
67. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, van Tubergen A, Landewé R, van der Tempel H, Mielants H, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(2):127-132.
68. Maksymowych WP, Mallon C, Morrow S, Shojania K, Olszynski WP, Wong RL, et al. Development and validation of the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Enthesitis Index. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(6):948-953.
69. Palominos PE, de Campos APB, Ribeiro SLE, Xavier RM, Xavier JW, de Oliveira FB, et al. Correlation of enthesitis indices with disease activity and function in axial and peripheral spondyloarthritis: a cross-sectional study comparing MASES, SPARCC and LEI. *Adv Rheumatol*. 2019;59(1):23.
70. Ogdie A, Duarte-García A, Hwang M, Navarro-Compán V, van der Heijde D, Mease P. Measuring Outcomes in Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72 Suppl 10:47-71.
71. Espahbodi S, Bassett P, Cavill C, Freeth M, Hole J, Sengupta R. Fatigue contributes to work productivity impairment in patients with axial spondyloarthritis: a cross-sectional UK study. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(4):571-578.
72. Poddubnyy D, Pournara E, Zielinska A, Baranauskaitė A, Jiménez AM, Sadhu S, et al. Rapid improvement in spinal pain in patients with axial spondyloarthritis treated with secukinumab: primary results from a randomized controlled phase-IIIb trial. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1-16.
73. Deodhar A, Mease P, Rahman P, Navarro-Compán V, Marzo-Ortega H, Hunter T, et al. Ixekizumab Improves Patient-Reported Outcomes in Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis: Results from the Coast-X Trial. *Rheumatol Ther*. 2021;8(1):135-150.
74. Ware JE, Jr. SF-36 health survey update. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(24):3130-3139.
75. Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 Health Survey (3rd ed.). Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated. 2011.
76. Thomas DR, Cyr A. Applying item response theory methods to complex survey data. *SSC Annual Meeting, May 2002 Proceedings of the Survey Methods Section*. 2002.

77. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Secukinumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse). 2017.
78. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tofacitinib. 2017.
79. Bedaiwi M, Sari I, Thavaneswaran A, Ayearst R, Haroon N, Inman RD. Fatigue in Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: Analysis from a Longitudinal Observation Cohort. *The Journal of rheumatology*. 2015;42(12):2354-2360.
80. Kwan YH, Fong WW, Lui NL, Yong ST, Cheung YB, Malhotra R, et al. Validity and reliability of the Short Form 36 Health Surveys (SF-36) among patients with spondyloarthritis in Singapore. *Rheumatology international*. 2016;36(12):1759-1765.
81. Hermann J. Spondyloarthritis und Lebensqualität. *Z Rheumatol*. 2010;69(3):213-219.
82. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(1):20-26.
83. Hoepken B, Serrano D, Harris K, Hwang MC, Reveille J. Validation of the Ankylosing Spondylitis Quality of Life assessment tool in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis. *Qual Life Res*. 2021;30(3):945-954.
84. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:47-58.
85. Bodur H, Ataman S, Rezvani A, Bugdayci DS, Cevik R, Birtane M, et al. Quality of life and related variables in patients with ankylosing spondylitis. *Qual Life Res*. 2011;20(4):543-549.
86. Sokolove J, Strand V, Greenberg JD, Curtis JR, Kavanaugh A, Kremer JM, et al. Risk of elevated liver enzymes associated with TNF inhibitor utilisation in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(9):1612-1617.
87. Reuben A. Hy's law. *Hepatology*. 2004;39(2):574-578.
88. Food Drug Administration (FDA). Guidance for industry drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. 2009.
89. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, Humira® 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen (Stand 06/2021). 2021.
90. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Tremfya® 100 mg Injektionslösung (Stand 07/2022). 2022.
91. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Skyrizi® 150 mg Injektionslösung im Fertigpen und in einer Fertigspritze, Skyrizi® 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand 02/2023). 2023.

92. Almirall S.A. Fachinformation Ilumetri 100 mg/- 200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand 06/2022). 2022.
93. Janssen Biologics B.V. Fachinformation REMICADE® 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand 02/2022). 2022.
94. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation STELARA® 45 mg Injektionslösung, STELARA® 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand 11/2022). 2022.
95. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation Enbrel® 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen (Stand 05/2022). 2022.
96. Lauper K, Courvoisier DS, Chevallier P, Finckh A, Gabay C. Incidence and Prevalence of Major Adverse Cardiovascular Events in Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(12):1756-1763.
97. Zhao S, Thong D, Miller N, Duffield SJ, Hughes DM, Chadwick L, et al. The prevalence of depression in axial spondyloarthritis and its association with disease activity: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):140.
98. Lilly Deutschland GmbH. Modul 3A. Ixekizumab (Taltz®). 2018.
99. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24.01.2022. 2022.
100. ClinicalTrials.gov. NCT03928704 - A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Subjects With Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis (BE MOBILE 1): 2023. Aufgerufen am: 17.04.2023. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03928704>.
101. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). 2017-003064-13 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Subjects With Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: 2023. Aufgerufen am: 17.04.2023. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003064-13>.
102. ICTRP Search Portal. NCT03928704 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Subjects With Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis: 2023. Aufgerufen am: 17.04.2023. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03928704>.
103. ICTRP Search Portal. EUCTR2017-003064-13-FR - A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN SUBJECTS WITH ACTIVE NONRADIOGRAPHIC AXIAL SPONDYLOARTHRITIS: 2023. Aufgerufen am: 17.04.2023. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003064-13-FR>.
104. ICTRP Search Portal. EUCTR2017-003064-13-DE - A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN SUBJECTS WITH ACTIVE NONRADIOGRAPHIC AXIAL SPONDYLOARTHRITIS: 2023. Aufgerufen am: 17.04.2023. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003064-13-DE>.
105. ClinicalTrials.gov. NCT03928743 - A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Subjects With Active Ankylosing Spondylitis (BE MOBILE 2): 2023. Aufgerufen am: 17.04.2023. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03928743>.

106. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). 2017-003065-95 - A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN SUBJECTS WITH ACTIVE ANKYLOSING SPONDYLITIS: 2023. Aufgerufen am: 17.04.2023. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003065-95.
107. ICTRP Search Portal. NCT03928743 - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Subjects With Active Ankylosing Spondylitis: 2023. Aufgerufen am: 17.04.2023. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03928743>.
108. ICTRP Search Portal. EUCTR2017-003065-95-DE - A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN SUBJECTS WITH ACTIVE ANKYLOSING SPONDYLITIS: 2023. Aufgerufen am: 17.04.2023. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003065-95-DE>.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.04.2023	
Zeitsegment	1991 to Datum der Suche	
Suchfilter	Es wurden keine Filter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Bimekizumab.mp.	169
2	Bimzelx.mp.	0
3	(UCB4940 or UCB 4940 or UCB-4940).mp.	30
4	(cdp4940 or cdp 4940 or cdp-4940).mp.	3
5	BKZ.mp.	60
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	173
7	exp Axial Spondyloarthritis/	836
8	exp Spondylarthritis/	1.798
9	exp Spondylitis, Ankylosing/	813
10	exp Spondylarthropathies/	1.495
11	(spondyloarthrit* or spondylarthrit*).mp.	1.362
12	(spine adj4 arthrit*).mp.	69
13	(vertebral adj4 (arthrit* or osteoarthrit*)).mp.	7
14	(ankylos* adj4 (spondylit* or spondylarthrit* or spondyloarthrit* or spondylarthros* or spinal or spine or vertebral)).mp.	2.576
15	((ankylopo?etic* or ankylating* or ankylotic*) adj4 (spondylit* or spondylarthrit* or spondyloarthrit* or spondylarthros*)).mp.	6
16	((ankylating* or ankylotic*) adj4 spondylit*).mp.	0
17	(rheumatoid* adj4 spondylit*).mp.	113
18	(spondylarthropath* or spondyloarthropath*).mp.	218
19	(Bechterew* adj4 (disease* or morbus or syndrome*)).mp.	12
20	(Marie Strumpell adj4 (spondylit* or disease*)).mp.	0
21	(AxSpA or SpA or AS or r-axSpA or nr-axSpA).ti,ab.	1.789
22	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	4.737
23	6 and 22	57
24	remove duplicates from 23	22

Datenbankname	MEDLINE (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.04.2023	
Zeitsegment	1946 to Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 (20) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (19)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Bimekizumab.mp.	114
2	Bimzelx.mp.	0
3	(UCB4940 or UCB 4940 or UCB-4940).mp.	2
4	(cdp4940 or cdp 4940 or cdp-4940).mp.	0
5	BKZ.mp.	14
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	127
7	exp Axial Spondyloarthritis/	16.590
8	exp Spondylarthritis/	30.502
9	exp Spondylitis, Ankylosing/	16.378
10	exp Spondylarthropathies/	27.897
11	(spondyloarthrit* or spondylarthrit*).mp.	8.064
12	(spine adj4 arthrit*).mp.	587
13	(vertebral adj4 (arthrit* or osteoarthrit*)).mp.	143
14	(ankylos* adj4 (spondylit* or spondylarthrit* or spondyloarthrit* or spondylarthros* or spinal or spine or vertebral)).mp.	22.045
15	((ankylopo?etic* or ankylating* or ankylotic*) adj4 (spondylit* or spondylarthrit* or spondyloarthrit* or spondylarthros*)).mp.	365
16	((ankylating* or ankylotic*) adj4 spondylit*).mp.	5
17	(rheumatoid* adj4 spondylit*).mp.	1.479
18	(spondylarthropath* or spondyloarthropath*).mp.	4.498
19	(Bechterew* adj4 (disease* or morbus or syndrome*)).mp.	501
20	(Marie Strumpell adj4 (spondylit* or disease*)).mp.	15
21	(AxSpA or SpA or AS or r-axSpA or nr-axSpA).ti,ab.	14.164
22	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	48.560
23	6 and 22	42
24	randomized controlled trial.pt.	590.910
25	controlled clinical trial.pt.	95.268
26	randomi#ed.ab.	716.450
27	placebo.ab.	237.464

Datenbankname	MEDLINE (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.04.2023	
Zeitsegment	1946 to Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 (20) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (19)	
28	clinical trials as topic.sh.	200.945
29	randomly.ab.	406.249
30	trial.ti.	283.253
31	24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30	1.562.077
32	exp animals/ not humans.sh.	5.113.493
33	31 not 32	1.439.759
34	randomized controlled trial.pt.	590.910
35	randomi#ed.mp.	1.056.294
36	placebo*.mp.	259.720
37	34 or 35 or 36	1.131.857
38	23 and 33	18
39	23 and 37	17
40	38 or 39	20
41	limit 40 to (english or german)	20
42	remove duplicates from 41	18

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.04.2023	
Zeitsegment	1974 to Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (19)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp bimekizumab/	400
2	Bimekizumab.mp.	417
3	Bimzelx.mp.	3
4	(UCB4940 or UCB 4940 or UCB-4940).mp.	12
5	(cdp4940 or cdp 4940 or cdp-4940).mp.	1
6	BKZ.mp.	125
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	478
8	exp spondylarthritis/	69.866
9	exp ankylosing spondylitis/	31.500
10	exp spondyloarthropathy/	63.042
11	(spondyloarthrit* or spondylarthrit*).mp.	17.250
12	(spine adj4 arthrit*).mp.	696
13	(vertebral adj4 (arthrit* or osteoarthrit*)).mp.	206
14	(ankylos* adj4 (spondylit* or spondylarthrit* or spondyloarthrit* or spondylarthros* or spinal or spine or vertebral)).mp.	39.205
15	((ankylopo?etic* or ankylating* or ankylotic*) adj4 (spondylit* or spondylarthrit* or spondyloarthrit* or spondylarthros*)).mp.	190
16	((ankylating* or ankylotic*) adj4 spondylit*).mp.	3
17	(rheumatoid* adj4 spondylit*).mp.	2.533
18	(spondylarthropath* or spondyloarthropath*).mp.	8.509
19	(Bechterew* adj4 (disease* or morbus or syndrome*)).mp.	503
20	(Marie Strumpell adj4 (spondylit* or disease*)).mp.	10
21	(AxSpA or SpA or AS or r-axSpA or nr-axSpA).ti,ab.	23.851
22	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	89.664
23	7 and 22	197
24	random*.tw.	1.952.090
25	placebo*.mp.	521.033
26	double-blind*.tw.	244.119
27	24 or 25 or 26	2.228.265
28	23 and 27	101
29	28 not Medline.cr.	97
30	limit 29 to (english or german)	97

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.04.2023	
Zeitsegment	1974 to Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (19)	
31	remove duplicates from 30	81

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	<i>ClinicalTrials.gov</i>
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov
Datum der Suche	17.04.2023
Eingabeoberfläche	Advanced Search, Other Terms
Suchstrategie	BIMEKIZUMAB OR BIMZELX OR UCB4940 OR (UCB 4940) OR UCB-4940 OR cdp4940 OR (cdp 4940) OR cdp-4940 OR BKZ
Treffer	39

Studienregister	<i>EU-CTR</i>
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	17.04.2023
Eingabeoberfläche	Search Term
Suchstrategie	BIMEKIZUMAB OR BIMZELX OR UCB4940 OR (UCB 4940) OR UCB-4940 OR cdp4940 OR (cdp 4940) OR cdp-4940 OR BKZ
Treffer	28

Studienregister	<i>ICTRP Search Portal</i> , Suchportal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	17.04.2023
Eingabeoberfläche	Search Term
Suchstrategie	BIMEKIZUMAB OR BIMZELX OR UCB4940 OR UCB 4940 OR UCB-4940 OR cdp4940 OR cdp 4940 OR cdp-4940 OR BKZ
Treffer	60

Studienregister	Arzneimittel-Informationssystem (AMIce)
Internetadresse	https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Arzneimittel-recherchieren/AMIce/Datenbankinformation-AMIce-Arzneimittel/_node.html
Datum der Suche	17.04.2023
Eingabeoberfläche^a	Arzneimittelname bzw. Stoffname
Suchstrategie:	BIMEKIZUMAB/BIMZELX/UCB4940/"UCB 4940"/UCB-4940/cdp4940/"cdp 4940"/cdp-4940/BKZ
Treffer	22
a: Die Suche erfolgte für jeden Suchbegriff und in jedem Suchfeld (Eingabeoberfläche) separat.	

Studienregister	<i>Clinical Data</i> , Suchportal der EMA
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	17.04.2023
Product name	Product name bzw. Active Substance/INN
Suchstrategie:	BIMEKIZUMAB/BIMZELX/UCB4940/"UCB 4940"/UCB-4940/cdp4940/"cdp 4940"/cdp-4940/BKZ [<i>Product name</i>] BIMEKIZUMAB/BIMZELX/UCB4940/"UCB 4940"/UCB-4940/cdp4940/"cdp 4940"/cdp-4940/BKZ [<i>Active Substance/INN</i>]
Treffer	0
a: Die Suche erfolgte für jeden Suchbegriff und in jedem Suchfeld (Eingabeoberfläche) separat.	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund			
		Teil-AWG A1	Teil-AWG A2	Teil-AWG B1	Teil-AWG B2
1	Baraliakos X, Deodhar A, Dougados M, Gensler LS, Molto A, Ramiro S, et al. Safety and Efficacy of Bimekizumab in Patients with Active Ankylosing Spondylitis: 3-Year Results from a Phase 2b Randomized Controlled Trial and its Open-Label Extension Study. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2022.	Population	Population	Vergleichs-therapie	Vergleichs-therapie
2	He C, Xue C, Zhu G, Kang P. Efficacy and safety of interleukin-17 inhibitors in the treatment of chronic rheumatic diseases: A combined and updated meta-analysis. <i>J Clin Pharm Ther.</i> 2021;46(4):895-906.	Population	Population	Vergleichs-therapie	Vergleichs-therapie

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbank-suche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund Teil-AWG A1	Ausschlussgrund Teil-AWG A2	Ausschlussgrund Teil-AWG B1	Ausschlussgrund Teil-AWG B2
<i>ClinicalTrials.GOV</i>						
1	NCT05499416	Innovaderm Research Inc.. 2023 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: Effect of Bimekizumab in Patients With Psoriasis Vulgaris and Active Psoriatic Arthritis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05499416	Population	Population	Population	Population
2	NCT04340076	Radboud University Medical Center ZonMw: The Netherlands Organisation for Health Research and Development Belgium Health Care Knowledge Centre University Hospital G. 2022 Dez 6. ClinicalTrials.gov: Dose Reduction of IL17 and IL23 Inhibitors in Psoriasis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04340076	Population	Population	Population	Population
3	NCT03707717	UCB Biopharma SPRL. 2020 Jun 16. ClinicalTrials.gov: A Study to Compare the Blood Level of Bimekizumab Injected Subcutaneously Either by a Prefilled Syringe or by an Auto-injector in Adult Healthy Volunteer Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03707717	Population	Population	Population	Population
4	NCT03895385	UCB Biopharma SPRL. 2020 Sep 17. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Antibody Response of Influenza Vaccination Following Concomitant Exposure to Bimekizumab in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03895385	Population	Population	Population	Population
5	NCT03215277	UCB Biopharma SPRL. 2021 Mai 25. ClinicalTrials.gov: A Study to Test the Efficacy and Safety of Bimekizumab and Certolizumab Pegol in Patients With Active Ankylosing Spondylitis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03215277	Population	Population	Studiendauer	Studiendauer
6	NCT03766685	UCB Biopharma SPRL. 2022 Jan 10. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safe and Effective Use of the Prefilled Safety Syringe or the Auto-injector for the Subcutaneous Self-injection of Bimekizumab Solution by Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis (PSO). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03766685	Population	Population	Population	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund Teil-AWG A1	Ausschlussgrund Teil-AWG A2	Ausschlussgrund Teil-AWG B1	Ausschlussgrund Teil-AWG B2
7	NCT02905006	UCB Biopharma SPRL. 2022 Jul 21. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Safety and Efficacy of Different Doses of Bimekizumab in Patients With Chronic Plaque Psoriasis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02905006	Population	Population	Population	Population
8	NCT02963506	UCB Biopharma SPRL. 2022 Sep 27. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Different Doses of Bimekizumab in Subjects With Active Ankylosing Spondylitis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963506	Population	Population	Vergleichstherapie	Vergleichstherapie
9	NCT02969525	UCB Biopharma SPRL. 2023 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Dose Response Based on the Efficacy, Safety and Tolerability of Bimekizumab in Subjects With Active Psoriatic Arthritis Which is a Type of Inflammatory Arthritis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02969525	Population	Population	Population	Population
10	NCT03025542	UCB Biopharma SRL Parexel UCB Pharma. 2022 Okt 28. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics (PK), Pharmacodynamics (PD), and Safety of Bimekizumab in Patients With Chronic Plaque Psoriasis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03025542	Population	Population	Population	Population
11	NCT04255862	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2021 Aug 17. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Bioequivalence of Bimekizumab Given as 1x2mL or 2x1mL Subcutaneous Injection in Healthy Study Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04255862	Population	Population	Population	Population
12	NCT03248531	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2022 Apr 11. ClinicalTrials.gov: A Study to Test the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Bimekizumab in Subjects With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03248531	Population	Population	Population	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund Teil-AWG A1	Ausschlussgrund Teil-AWG A2	Ausschlussgrund Teil-AWG B1	Ausschlussgrund Teil-AWG B2
13	NCT04109976	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2022 Jul 11. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safe and Effective Use of the Prefilled Safety Syringe or the Auto-injector for the Subcutaneous Self-injection of Bimekizumab Solution by Subjects With Active Psoriatic Arthritis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04109976	Population	Population	Population	Population
14	NCT03230292	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2022 Jul 22. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Bimekizumab in Adult Patients With Chronic Plaque Psoriasis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03230292	Population	Population	Population	Population
15	NCT03410992	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2022 Jul 25. ClinicalTrials.gov: A Study With a Initial Treatment Period Followed by a Randomized-withdrawal Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03410992	Population	Population	Population	Population
16	NCT04718896	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2022 Aug 23. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Two Doses of Bimekizumab in Adolescent Study Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04718896	Population	Population	Population	Population
17	NCT05020249	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2022 Sep 9. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Adult Korean Study Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05020249	Population	Population	Population	Population
18	NCT03010527	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2022 Okt 18. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Bimekizumab in Patients With Chronic Plaque Psoriasis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03010527	Population	Population	Population	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund Teil-AWG A1	Ausschlussgrund Teil-AWG A2	Ausschlussgrund Teil-AWG B1	Ausschlussgrund Teil-AWG B2
19	NCT04242498	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2022 Nov 10. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Study Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04242498	Population	Population	Population	Population
20	NCT03355573	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2022 Nov 22. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of Bimekizumab in Subjects With Ankylosing Spondylitis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03355573	Population	Population	Vergleichs- therapie	Vergleichs- therapie
21	NCT03895203	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2023 Jan 13. ClinicalTrials.gov: A Study to Test the Efficacy and Safety of Bimekizumab in the Treatment of Subjects With Active Psoriatic Arthritis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03895203	Population	Population	Population	Population
22	NCT03896581	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2023 Jan 30. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in the Treatment of Subjects With Active Psoriatic Arthritis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03896581	Population	Population	Population	Population
23	NCT05292131	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2023 Feb 9. ClinicalTrials.gov: A Bioequivalence Study of Bimekizumab Given as 1x2ml or 2x1ml Subcutaneous Injection Using an Autoinjector in Healthy Study Participants. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05292131	Population	Population	Population	Population
24	NCT03370133	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2023 Feb 23. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab Compared to Placebo and an Active Comparator in Adult Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370133	Population	Population	Population	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund Teil-AWG A1	Ausschlussgrund Teil-AWG A2	Ausschlussgrund Teil-AWG B1	Ausschlussgrund Teil-AWG B2
25	NCT03412747	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2023 Feb 23. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03412747	Population	Population	Population	Population
26	NCT03928743	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2023 Feb 27. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Subjects With Active Ankylosing Spondylitis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03928743	Population	Population	Vergleichs- therapie	Vergleichs- therapie
27	NCT03598790	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2023 Mrz 10. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03598790	Population	Population	Population	Population
28	NCT03928704	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2023 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Subjects With Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03928704	Vergleichs- therapie	Vergleichs- therapie	Population	Population
29	NCT03347110	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2023 Apr 3. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Bimekizumab in Subjects With Psoriatic Arthritis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03347110	Population	Population	Population	Population
30	NCT03536884	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2023 Apr 7. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab Compared to an Active Comparator in Adult Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03536884	Population	Population	Population	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund Teil-AWG A1	Ausschlussgrund Teil-AWG A2	Ausschlussgrund Teil-AWG B1	Ausschlussgrund Teil-AWG B2
31	NCT04242446	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2023 Apr 7. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Study Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04242446	Population	Population	Population	Population
32	NCT04901195	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2023 Apr 7. ClinicalTrials.gov: A Study to Test the Long-term Treatment of Bimekizumab in Study Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04901195	Population	Population	Population	Population
33	NCT04009499	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2023 Apr 14. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of Bimekizumab in the Treatment of Subjects With Active Psoriatic Arthritis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04009499	Population	Population	Population	Population
34	NCT04436640	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2023 Apr 14. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Bimekizumab in Subjects With Active Axial Spondyloarthritis Including Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04436640	Vergleichs-therapie	Vergleichs-therapie	Vergleichs-therapie	Vergleichs-therapie
35	NCT02141763	UCB Celltech Parexel MAC Clinical Research Comac Medical ARENSIA MUP. 2015 Sep 1. ClinicalTrials.gov: Multiple Dose Study of UCB4940 in Subjects With Psoriatic Arthritis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141763	Population	Population	Population	Population
36	NCT02430909	UCB Celltech PRA Health Sciences UCB Pharma. 2017 Mai 31. ClinicalTrials.gov: Multiple Dose Study of UCB4940 as add-on to Certolizumab Pegol in Subjects With Rheumatoid Arthritis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02430909	Population	Population	Population	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund Teil-AWG A1	Ausschlussgrund Teil-AWG A2	Ausschlussgrund Teil-AWG B1	Ausschlussgrund Teil-AWG B2
37	NCT02529956	UCB Celltech UCB. 2015 Aug 20. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of UCB4940 in Patients With Psoriasis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02529956	Population	Population	Population	Population
38	NCT05028127	UCB Celltech UCB. 2021 Aug 31. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Relative Bioavailability and Tolerability of Bimekizumab in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05028127	Population	Population	Population	Population
39	NCT04870203	University Hospital BELaCBMfHaSF. 2022 Mrz 4. ClinicalTrials.gov: Combination of Baricitinib and Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04870203	Population	Population	Population	Population
<i>EU-CTR</i>						
40	2017-000957-37	UCB Biopharma SRL. 2017 Sep 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Phase 2A, Randomized, Investigator-Blind, Subject-Blind, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab and Certolizumab Pegol in Subjects with Active Ankylo.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000957-37	Population	Population	Studiendauer	Studiendauer
41	2017-001002-15	UCB Biopharma SRL. 2017 Okt 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of Bimekizumab in Subjects with Ankylosing Spondylitis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001002-15	Population	Population	Vergleichs-therapie	Vergleichs-therapie

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund Teil-AWG A1	Ausschlussgrund Teil-AWG A2	Ausschlussgrund Teil-AWG B1	Ausschlussgrund Teil-AWG B2
42	2017-003784-35	UCB Biopharma SRL. 2018 Aug 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Secukinumab-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Pso.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003784-35	Population	Population	Population	Population
43	2016-003427-30	UCB Biopharma SRL. 2018 Sep 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Open-Label Study to Assess the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Bimekizumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003427-30	Population	Population	Population	Population
44	2017-003065-95	UCB Biopharma SRL. 2019 Jun 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN SUBJECTS WITH ACTIVE ANKYLOSING SPONDYLITIS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003065-95	Population	Population	Vergleichs-therapie	Vergleichs-therapie
45	2017-003064-13	UCB Biopharma SRL. 2019 Jun 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN SUBJECTS WITH ACTIVE NONRADIOGRAPHIC AXIAL SPONDYLOARTHRITIS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003064-13	Vergleichs-therapie	Vergleichs-therapie	Population	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund Teil-AWG A1	Ausschlussgrund Teil-AWG A2	Ausschlussgrund Teil-AWG B1	Ausschlussgrund Teil-AWG B2
46	2017-002804-29	UCB Biopharma SRL. 2019 Jun 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A MULTICENTER, PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN THE TREATMENT OF SUBJECTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002804-29	Population	Population	Population	Population
47	2017-002322-20	UCB Biopharma SRL. 2019 Jun 26. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002322-20	Population	Population	Population	Population
48	2018-004725-86	UCB Biopharma SRL. 2019 Dez 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A MULTICENTER, OPEN-LABEL EXTENSION STUDY TO ASSESS THE LONG-TERM SAFETY, TOLERABILITY, AND EFFICACY OF BIMEKIZUMAB IN THE TREATMENT OF SUBJECTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004725-86	Population	Population	Population	Population
49	2019-002550-23	UCB Biopharma SRL. 2020 Apr 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Study Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002550-23	Population	Population	Population	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund Teil-AWG A1	Ausschlussgrund Teil-AWG A2	Ausschlussgrund Teil-AWG B1	Ausschlussgrund Teil-AWG B2
50	2019-004163-47	UCB Biopharma SRL. 2020 Jun 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Open-Label Extension Study to Asses the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Bimekizumab in the Treatment of Study Participants With Active Axial Spondyloarthritis, Ankylo.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004163-47	Vergleichstherapie	Vergleichstherapie	Vergleichstherapie	Vergleichstherapie
51	2019-002551-42	UCB Biopharma SRL. 2020 Jul 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Study Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002551-42	Population	Population	Population	Population
52	2020-001724-34	UCB Biopharma SRL. 2021 Mrz 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Open-Label, Randomized Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Two Doses of Bimekizumab in Adolescent Study Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001724-34	Population	Population	Population	Population
53	2020-004179-42	UCB Biopharma SRL. 2021 Jul 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Open-Label, Parallel Group, Multicenter, Extension Study Evaluating the Long-Term Treatment of Bimekizumab in Study Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004179-42	Population	Population	Population	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund Teil-AWG A1	Ausschlussgrund Teil-AWG A2	Ausschlussgrund Teil-AWG B1	Ausschlussgrund Teil-AWG B2
54	2016-000393-37	UCB BS. 2016 Aug 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A MULTICENTER, SUBJECT-BLIND, INVESTIGATOR-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY, SAFETY/TOLERABILITY, AND PHARMACOKINETICS OF MULTIPLE INTRAVENOUS DOSES OF BIMEKIZUMA.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000393-37	Population	Population	Population	Population
55	2016-000420-26	UCB BS. 2016 Okt 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A MULTICENTER, SUBJECT-BLIND, INVESTIGATOR-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY, SAFETY, TOLERABILITY, AND PHARMACOKINETICS OF AN IV LOADING DOSE FOLLOWED BY SC ADMIN.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000420-26	Population	Population	Population	Population
56	2016-001891-31	UCB BS. 2016 Okt 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose Ranging Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Bimekizumab in Adult sub.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001891-31	Population	Population	Population	Population
57	2016-001892-57	UCB BS. 2016 Nov 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, 48-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Extension Study to Assess the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Bimekizumab in Adult Subjects with Moderate to.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001892-57	Population	Population	Population	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund Teil-AWG A1	Ausschlussgrund Teil-AWG A2	Ausschlussgrund Teil-AWG B1	Ausschlussgrund Teil-AWG B2
58	2016-002368-15	UCB BS. 2016 Nov 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Subject-Blind, Investigator-Blind Study to Evaluate the Time Course of Pharmacodynamic Response, Safety and Pharmacokinetics of Bimekizumab in Adult Subjects With Moderat.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002368-15	Population	Population	Population	Population
59	2016-001103-23	UCB BS. 2016 Nov 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A MULTICENTER, PHASE 2B, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, DOSE-RANGING STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001103-23	Population	Population	Population	Population
60	2016-001102-42	UCB BS. 2016 Nov 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A MULTICENTER, PHASE 2B, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, DOSE-RANGING STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN SUBJECTS WITH ACTIVE ANKYLOSING SPOND.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001102-42	Population	Population	Vergleichs-therapie	Vergleichs-therapie
61	2016-002934-57	UCB BS. 2017 Feb 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter, 48-week, open-label extension study to assess the long-term safety, tolerability, and efficacy of bimekizumab in adult subjects with moderate to severe chronic plaque psoriasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002934-57	Population	Population	Population	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund Teil-AWG A1	Ausschlussgrund Teil-AWG A2	Ausschlussgrund Teil-AWG B1	Ausschlussgrund Teil-AWG B2
62	2017-001003-74	UCB BS. 2017 Okt 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Open-Label, Follow-Up Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Bimekizumab in Subjects with Psoriatic Arthritis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001003-74	Population	Population	Population	Population
63	2017-000892-10	UCB BS. 2017 Nov 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Multicenter, Investigator-blind, Subject-blind, Placebo-controlled Study of the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Bimekizumab in Subjects with Moderate to Severe Hidradenitis Supp.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000892-10	Population	Population	Population	Population
64	2016-003425-42	UCB BS. 2018 Mrz 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active Comparator-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Adult Subjects with Moderate .. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003425-42	Population	Population	Population	Population
65	2016-003392-22	UCB BS. 2018 Mrz 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study with an Active-Controlled Initial Treatment Period Followed by a Dose-Blind Maintenance Treatment Period to Evaluate the Efficacy and Safety o.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003392-22	Population	Population	Population	Population
66	2016-003426-16	UCB BS. 2018 Jul 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Study with an Initial Treatment Period Followed by a Randomized-Withdrawal Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Adul.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003426-16	Population	Population	Population	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund Teil-AWG A1	Ausschlussgrund Teil-AWG A2	Ausschlussgrund Teil-AWG B1	Ausschlussgrund Teil-AWG B2
67	2014-003307-30	UCB Celltech URBoUPS. 2015 Apr 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Multiple Doses of UCB4940 Administered as Add-On to Certolizumab Pegol.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003307-30	Population	Population	Population	Population
<i>ICTRP Search Portal (WHO)</i>						
68	NCT02141763	Celltech UCB. 2015 Sep 14. WHO ICTRP: Multiple Dose Study of UCB4940 in Subjects With Psoriatic Arthritis. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02141763	Population	Population	Population	Population
69	EUCTR2012-002086-35-GB	Celltech UCB. 2017 Feb 13. WHO ICTRP: A study to assess the safety, pharmacokinetics (the way the,. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002086-35-GB	Population	Population	Population	Population
70	NCT05028127	Celltech UCB. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Relative Bioavailability and Tolerability of Bimekizumab in Healthy Subjects. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05028127	Population	Population	Population	Population
71	NCT05499416	Innovaderm Research Inc.. 2023 Mrz 27. WHO ICTRP: Effect of Bimekizumab in Patients With Psoriasis Vulgaris and Active Psoriatic Arthritis. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05499416	Population	Population	Population	Population
72	NCT04340076	Radboud University Medical Center. 2023 Jan 9. WHO ICTRP: Dose Reduction of IL17 and IL23 Inhibitors in Psoriasis. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04340076	Population	Population	Population	Population
73	EUCTR2017-001002-15-HU	UCB BG. 2017 Okt 30. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of,. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001002-15-HU	Population	Population	Vergleichs-therapie	Vergleichs-therapie

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund Teil-AWG A1	Ausschlussgrund Teil-AWG A2	Ausschlussgrund Teil-AWG B1	Ausschlussgrund Teil-AWG B2
74	EUCTR2016-002368-15-DE	UCB Biopharma SPRL. 2017 Mrz 13. WHO ICTRP: Study to evaluate the pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD), and safety of bimekizumab in patients with chronic plaque psoriasis. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002368-15-DE	Population	Population	Population	Population
75	EUCTR2016-002934-57-DE	UCB Biopharma SPRL. 2017 Mrz 13. WHO ICTRP: This is a study to evaluate the long-term safety, tolerability and efficacy of bimekizumab in adult patients with chronic plaque psoriasis. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002934-57-DE	Population	Population	Population	Population
76	EUCTR2016-001891-31-HU	UCB Biopharma SPRL. 2017 Jul 24. WHO ICTRP: Study to evaluate safety and efficacy of different doses of Bimekizumab in patients with chronic plaque psoriasis. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001891-31-HU	Population	Population	Population	Population
77	EUCTR2016-001103-23-HU	UCB Biopharma SPRL. 2018 Aug 20. WHO ICTRP: A multicenter study to evaluate the dose response based on the efficacy, safety and tolerability of bimekizumab in subjects with active psoriatic arthritis which is a type of inflammatory arthritis. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001103-23-HU	Population	Population	Population	Population
78	EUCTR2016-001102-42-HU	UCB Biopharma SPRL. 2018 Okt 15. WHO ICTRP: A Multicenter study to evaluate the efficacy and safety of different doses of bimekizumab in subjects with active Ankylosing Spondylitis which is a form of arthritis that primarily affects the spine. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001102-42-HU	Population	Population	Vergleichs-therapie	Vergleichs-therapie

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund Teil-AWG A1	Ausschlussgrund Teil-AWG A2	Ausschlussgrund Teil-AWG B1	Ausschlussgrund Teil-AWG B2
79	EUCTR2016-001892-57-HU	UCB Biopharma SPRL. 2018 Okt 22. WHO ICTRP: Study to evaluate the long-term safety, tolerability and efficacy of bimekizumab in patients with chronic plaque psoriasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001892-57-HU	Population	Population	Population	Population
80	EUCTR2016-000420-26-CZ	UCB Biopharma SPRL. 2018 Nov 26. WHO ICTRP: A study to test the effectiveness of bimekizumab as a treatment for ulcerative colitis to look for unwanted side effects and to measure how the drug is distributed, modified and cleared from the body. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000420-26-CZ	Population	Population	Population	Population
81	EUCTR2017-003064-13-FR	UCB Biopharma SPRL. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: A study to evaluate the efficacy and safety of bimekizumab in subjects with active nonradiographic axial spondyloarthritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003064-13-FR	Vergleichs-therapie	Vergleichs-therapie	Population	Population
82	EUCTR2016-003392-22-DE	UCB Biopharma SPRL. 2020 Mai 4. WHO ICTRP: A study to evaluate the efficacy and safety of bimekizumab in adult subjects with moderate to severe chronic plaque psoriasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003392-22-DE	Population	Population	Population	Population
83	EUCTR2016-003426-16-GB	UCB Biopharma SPRL. 2020 Mai 25. WHO ICTRP: A study with a initial treatment period followed by a randomized-withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of bimekizumab in adult subjects with moderate to severe chronic plaque psoriasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003426-16-GB	Population	Population	Population	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund Teil-AWG A1	Ausschlussgrund Teil-AWG A2	Ausschlussgrund Teil-AWG B1	Ausschlussgrund Teil-AWG B2
84	NCT03707717	UCB Biopharma SPRL. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Compare the Blood Level of Bimekizumab Injected Subcutaneously Either by a Prefilled Syringe or by an Auto-injector in Adult Healthy Volunteer Participants. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03707717	Population	Population	Population	Population
85	NCT03895385	UCB Biopharma SPRL. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Antibody Response of Influenza Vaccination Following Concomitant Exposure to Bimekizumab in Healthy Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03895385	Population	Population	Population	Population
86	NCT03215277	UCB Biopharma SPRL. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: A Study to Test the Efficacy and Safety of Bimekizumab and Certolizumab Pegol in Patients With Active Ankylosing Spondylitis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03215277	Population	Population	Studiendauer	Studiendauer
87	NCT03766685	UCB Biopharma SPRL. 2022 Jan 17. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safe and Effective Use of the Prefilled Safety Syringe or the Auto-injector for the Subcutaneous Self-injection of Bimekizumab Solution by Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis (PSO). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03766685	Population	Population	Population	Population
88	NCT03010527	UCB Biopharma SPRL. 2022 Jul 29. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Bimekizumab in Patients With Chronic Plaque Psoriasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03010527	Population	Population	Population	Population
89	NCT02905006	UCB Biopharma SPRL. 2022 Jul 29. WHO ICTRP: Study to Evaluate Safety and Efficacy of Different Doses of Bimekizumab in Patients With Chronic Plaque Psoriasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02905006	Population	Population	Population	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund Teil-AWG A1	Ausschlussgrund Teil-AWG A2	Ausschlussgrund Teil-AWG B1	Ausschlussgrund Teil-AWG B2
90	NCT02969525	UCB Biopharma SPRL. 2023 Mrz 27. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Dose Response Based on the Efficacy, Safety and Tolerability of Bimekizumab in Subjects With Active Psoriatic Arthritis Which is a Type of Inflammatory Arthritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02969525	Population	Population	Population	Population
91	EUCTR2019-004163-47-CZ	UCB Biopharma SRL. 2020 Jun 2. WHO ICTRP: A study to evaluate the long-term safety, tolerability and efficacy of bimekizumab in subjects with active axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis; https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004163-47-CZ	Vergleichstherapie	Vergleichstherapie	Vergleichstherapie	Vergleichstherapie
92	EUCTR2019-004163-47-BG	UCB Biopharma SRL. 2020 Jun 15. WHO ICTRP: A study to evaluate the long-term safety, tolerability and efficacy of bimekizumab in subjects with active axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis; https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004163-47-BG	Vergleichstherapie	Vergleichstherapie	Vergleichstherapie	Vergleichstherapie
93	EUCTR2019-004163-47-HU	UCB Biopharma SRL. 2020 Jun 22. WHO ICTRP: A study to evaluate the long-term safety, tolerability and efficacy of bimekizumab in subjects with active axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004163-47-HU	Vergleichstherapie	Vergleichstherapie	Vergleichstherapie	Vergleichstherapie
94	EUCTR2017-003065-95-DE	UCB Biopharma SRL. 2021 Apr 26. WHO ICTRP: A study to evaluate the efficacy and safety of. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003065-95-DE	Population	Population	Vergleichstherapie	Vergleichstherapie

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund Teil-AWG A1	Ausschlussgrund Teil-AWG A2	Ausschlussgrund Teil-AWG B1	Ausschlussgrund Teil-AWG B2
95	EUCTR2017-003064-13-DE	UCB Biopharma SRL. 2021 Apr 26. WHO ICTRP: A study to evaluate the efficacy and safety of. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003064-13-DE	Vergleichstherapie	Vergleichstherapie	Population	Population
96	EUCTR2020-004179-42-GR	UCB Biopharma SRL. 2021 Apr 26. WHO ICTRP: A study to test the long-term treatment of bimekizumab in study participants with moderate to severe hidradenitis suppurativa. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004179-42-GR	Population	Population	Population	Population
97	EUCTR2017-002322-20-DE	UCB Biopharma SRL. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: A study to test the efficacy and safety of bimekizumab in the treatment of subjects with active psoriatic arthritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002322-20-DE	Population	Population	Population	Population
98	EUCTR2020-004179-42-CZ	UCB Biopharma SRL. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: A study to test the long-term treatment of bimekizumab in study participants with moderate to severe hidradenitis suppurativa. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004179-42-CZ	Population	Population	Population	Population
99	NCT04255862	UCB Biopharma SRL. 2021 Aug 24. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Bioequivalence of Bimekizumab Given as 1x2mL or 2x1mL Subcutaneous Injection in Healthy Study Participants. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04255862	Population	Population	Population	Population
100	NCT03347110	UCB Biopharma SRL. 2021 Nov 8. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Bimekizumab in Subjects With Psoriatic Arthritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03347110	Population	Population	Population	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund Teil-AWG A1	Ausschlussgrund Teil-AWG A2	Ausschlussgrund Teil-AWG B1	Ausschlussgrund Teil-AWG B2
101	EUCTR2019-004163-47-DE	UCB Biopharma SRL. 2021 Dez 21. WHO ICTRP: A Multicenter, Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Bimekizumab in the Treatment of Study Participants With Active Axial Spondyloarthritis, Ankylosing Spondylitis, and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004163-47-DE	Vergleichstherapie	Vergleichstherapie	Vergleichstherapie	Vergleichstherapie
102	NCT03248531	UCB Biopharma SRL. 2022 Mrz 7. WHO ICTRP: A Study to Test the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Bimekizumab in Subjects With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03248531	Population	Population	Population	Population
103	EUCTR2017-002804-29-DE	UCB Biopharma SRL. 2022 Apr 4. WHO ICTRP: A study to evaluate the efficacy and safety of bimekizumab in the treatment of subjects with active psoriatic arthritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002804-29-DE	Population	Population	Population	Population
104	EUCTR2017-003784-35-DE	UCB Biopharma SRL. 2022 Mai 23. WHO ICTRP: A study to evaluate the efficacy and safety of bimekizumab compared to an active comparator in adult subjects with moderate to severe chronic plaque psoriasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003784-35-DE	Population	Population	Population	Population
105	NCT03230292	UCB Biopharma SRL. 2022 Jul 29. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Bimekizumab in Adult Patients With Chronic Plaque Psoriasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03230292	Population	Population	Population	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund Teil-AWG A1	Ausschlussgrund Teil-AWG A2	Ausschlussgrund Teil-AWG B1	Ausschlussgrund Teil-AWG B2
106	NCT04109976	UCB Biopharma SRL. 2022 Jul 29. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safe and Effective Use of the Prefilled Safety Syringe or the Auto-injector for the Subcutaneous Self-injection of Bimekizumab Solution by Subjects With Active Psoriatic Arthritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04109976	Population	Population	Population	Population
107	NCT04718896	UCB Biopharma SRL. 2022 Aug 29. WHO ICTRP: A Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Two Doses of Bimekizumab in Adolescent Study Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04718896	Population	Population	Population	Population
108	NCT03025542	UCB Biopharma SRL. 2022 Aug 29. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics (PK), Pharmacodynamics (PD), and Safety of Bimekizumab in Patients With Chronic Plaque Psoriasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03025542	Population	Population	Population	Population
109	NCT05020249	UCB Biopharma SRL. 2022 Sep 19. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Adult Korean Study Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05020249	Population	Population	Population	Population
110	NCT03895203	UCB Biopharma SRL. 2023 Jan 23. WHO ICTRP: A Study to Test the Efficacy and Safety of Bimekizumab in the Treatment of Subjects With Active Psoriatic Arthritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03895203	Population	Population	Population	Population
111	NCT04009499	UCB Biopharma SRL. 2023 Jan 30. WHO ICTRP: A Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of Bimekizumab in the Treatment of Subjects With Active Psoriatic Arthritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04009499	Population	Population	Population	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund Teil-AWG A1	Ausschlussgrund Teil-AWG A2	Ausschlussgrund Teil-AWG B1	Ausschlussgrund Teil-AWG B2
112	NCT05292131	UCB Biopharma SRL. 2023 Feb 20. WHO ICTRP: A Bioequivalence Study of Bimekizumab Given as 1x2ml or 2x1ml Subcutaneous Injection Using an Autoinjector in Healthy Study Participants. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05292131	Population	Population	Population	Population
113	NCT03928743	UCB Biopharma SRL. 2023 Mrz 6. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Subjects With Active Ankylosing Spondylitis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03928743	Population	Population	Vergleichs-therapie	Vergleichs-therapie
114	NCT03598790	UCB Biopharma SRL. 2023 Mrz 20. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03598790	Population	Population	Population	Population
115	NCT03928704	UCB Biopharma SRL. 2023 Mrz 27. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Subjects With Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03928704	Vergleichs-therapie	Vergleichs-therapie	Population	Population
116	NCT04436640	UCB Biopharma SRL. 2023 Mrz 27. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Bimekizumab in Subjects With Active Axial Spondyloarthritis Including Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04436640	Vergleichs-therapie	Vergleichs-therapie	Vergleichs-therapie	Vergleichs-therapie
117	NCT03347110	UCB Biopharma SRL. 2023 Apr 10. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Bimekizumab in Subjects With Psoriatic Arthritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03347110	Population	Population	Population	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund Teil-AWG A1	Ausschlussgrund Teil-AWG A2	Ausschlussgrund Teil-AWG B1	Ausschlussgrund Teil-AWG B2
118	NCT04436640	UCB Biopharma SRL. 2023 Apr 10. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Bimekizumab in Subjects With Active Axial Spondyloarthritis Including Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04436640	Vergleichs- therapie	Vergleichs- therapie	Vergleichs- therapie	Vergleichs- therapie
119	EUCTR2016-000393-37-BG	UCB BS. 2016 Sep 26. WHO ICTRP: A study to test the effectiveness of bimekizumab as a treatment for rheumatoid arthritis, to look for unwanted side effects and to measure how the drug is distributed, modified and cleared from the body. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000393-37-BG	Population	Population	Population	Population
120	EUCTR2014-003307-30-HU	UCB Celltech URBoUPS. 2017 Mai 22. WHO ICTRP: Multiple dose study of UCB4940 as add-on to Certolizumab Pegol in subjects with rheumatoid arthritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003307-30-HU	Population	Population	Population	Population
121	JPRN-JapicCTI-194875	UCB Japan Co. L. 2020 Apr 20. WHO ICTRP: A Study to Test the Efficacy and Safety of Bimekizumab in the Treatment of Subjects With Active Psoriatic Arthritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194875	Population	Population	Population	Population
122	JPRN-JapicCTI-205414	UCB Japan Co. L. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: A study to evaluate the long-term safety, tolerability and efficacy of bimekizumab in subjects with active axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205414	Vergleichs- therapie	Vergleichs- therapie	Vergleichs- therapie	Vergleichs- therapie

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund Teil-AWG A1	Ausschlussgrund Teil-AWG A2	Ausschlussgrund Teil-AWG B1	Ausschlussgrund Teil-AWG B2
123	JPRN-JapicCTI-195052	UCB Japan Co. L. 2022 Jan 10. WHO ICTRP: A Multicenter, Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Bimekizumab in the Treatment of Subjects With Active Psoriatic Arthritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-195052	Population	Population	Population	Population
124	JPRN-JapicCTI-194706	UCB Japan Co. L. 2022 Jun 28. WHO ICTRP: A MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE PREFILLED SAFETY SYRINGE OR THE AUTO-INJECTOR FOR THE SUBCUTANEOUS SELF-INJECTION OF BIMEKIZUMAB SOLUTION BY SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194706	Population	Population	Population	Population
125	JPRN-JapicCTI-205366	UCB Japan Co. L. 2022 Jun 28. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab Compared to Placebo and an Active Comparator in Adult Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205366	Population	Population	Population	Population
126	JPRN-JapicCTI-194876	UCB Japan Co. L. 2022 Jul 25. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in the Treatment of Subjects With Active Psoriatic Arthritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-194876	Population	Population	Population	Population
127	JPRN-JapicCTI-205367	UCB Japan Co. L. 2022 Jul 25. WHO ICTRP: A Study to Test the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Study Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-205367	Population	Population	Population	Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Nr.	Studien- bezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschluss- grund Teil-AWG A1	Ausschluss- grund Teil-AWG A2	Ausschluss- grund Teil-AWG B1	Ausschluss- grund Teil-AWG B2
Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU-CTR: Start Date</i> <i>ICTRP Search Portal: Last refreshed on</i>						

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-113 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-113 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Für die Nutzenbewertung wurde keine relevante Studie identifiziert, daher wird Anhang 4-E nicht ausgefüllt.

Tabelle 4-113 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Für die Nutzenbewertung wurde keine relevante Studie identifiziert, daher wird Anhang 4-E nicht ausgefüllt.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Für die Nutzenbewertung wurde keine relevante Studie identifiziert, daher wird Anhang 4-F nicht ausgefüllt.

Tabelle 4-114 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt:** _____**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Informationen

	Seite
Ergänzende Informationen zu opportunistischen Infektionen einschließlich Tuberkulose	267
Ergänzende Informationen zu MACE	286
Ergänzende Informationen zu Hypersensitivität einschließlich anaphylaktischer Reaktionen	287

Ergänzende Informationen zu opportunistischen Infektionen einschließlich Tuberkulose

Tabelle 4-115 (Anhang): präspezifizierte Suchkriterien zur Operationalisierung der opportunistischen Infektionen einschließlich Tuberkulose

PT	HLT	HLGT	SOC
Actinomycosis	Actinomycotic infectious disorders	Bacterial infectious disorders	Infections and infestations
Actinomycotic abdominal infection	Peritoneal infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Actinomycotic abdominal infection	Actinomycotic infectious disorders	Bacterial infectious disorders	Infections and infestations
Actinomycotic pulmonary infection	Actinomycotic infectious disorders	Bacterial infectious disorders	Infections and infestations
Actinomycotic pulmonary infection	Fungal lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Actinomycotic skin infection	Actinomycotic infectious disorders	Bacterial infectious disorders	Infections and infestations
Actinomycotic skin infection	Skin and subcutaneous tissue bacterial infections	Skin and subcutaneous tissue infections and infestations	Skin and subcutaneous tissue disorders
Acute pulmonary histoplasmosis	Histoplasma infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Acute pulmonary histoplasmosis	Fungal lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Adrenal gland tuberculosis	Adrenal gland disorders NEC	Adrenal gland disorders	Endocrine disorders
Adrenal gland tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Arthritis fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Arthritis fungal	Infectious arthritis	Joint disorders	Musculoskeletal and connective tissue disorders
Arthritis salmonella	Salmonella infections	Bacterial infectious disorders	Infections and infestations
Arthritis salmonella	Infectious arthritis	Joint disorders	Musculoskeletal and connective tissue disorders
Atypical mycobacterial infection	Atypical mycobacterial infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Atypical mycobacterial lymphadenitis	Lymphatic system disorders NEC	Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders	Blood and lymphatic system disorders
Atypical mycobacterial lymphadenitis	Atypical mycobacterial infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Atypical mycobacterial pneumonia	Atypical mycobacterial infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Atypical mycobacterial pneumonia	Bacterial lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Atypical mycobacterium pericarditis	Infectious pericarditis	Pericardial disorders	Cardiac disorders

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT	HLT	HLGT	SOC
Atypical mycobacterium pericarditis	Atypical mycobacterial infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Biliary tract infection cryptosporidial	Bile duct infections and inflammations	Bile duct disorders	Hepatobiliary disorders
Biliary tract infection cryptosporidial	Cryptosporidia infections	Protozoal infectious disorders	Infections and infestations
Biliary tract infection fungal	Bile duct infections and inflammations	Bile duct disorders	Hepatobiliary disorders
Biliary tract infection fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Blastomycosis	Blastomyces infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Bone tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Bone tuberculosis	Bone and joint infections (excl arthritis)	Bone disorders (excl congenital and fractures)	Musculoskeletal and connective tissue disorders
Bovine tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Bronchitis fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Bronchitis fungal	Fungal lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Bronchopulmonary aspergillosis	Aspergillus infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Bronchopulmonary aspergillosis	Fungal lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Bronchopulmonary aspergillosis allergic	Eosinophilic disorders	White blood cell disorders	Blood and lymphatic system disorders
Bronchopulmonary aspergillosis allergic	Allergic conditions NEC	Allergic conditions	Immune system disorders
Bronchopulmonary aspergillosis allergic	Aspergillus infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Bronchopulmonary aspergillosis allergic	Lower respiratory tract infections NEC	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Brucella sepsis	Brucella infections	Bacterial infectious disorders	Infections and infestations
Campylobacter sepsis	Campylobacter infections	Bacterial infectious disorders	Infections and infestations
Candida endophthalmitis	Ocular infections, inflammations and associated manifestations	Ocular infections, irritations and inflammations	Eye disorders
Candida endophthalmitis	Candida infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Candida osteomyelitis	Candida infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Candida osteomyelitis	Bone and joint infections (excl arthritis)	Bone disorders (excl congenital and fractures)	Musculoskeletal and connective tissue disorders
Candida pneumonia	Candida infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT	HLT	HLGT	SOC
Candida pneumonia	Fungal lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Candida retinitis	Retinal, choroid and vitreous infections and inflammations	Ocular infections, irritations and inflammations	Eye disorders
Candida retinitis	Candida infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Candida sepsis	Candida infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Central nervous system fungal infection	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Central nervous system fungal infection	Nervous system infections NEC	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Cerebral aspergillosis	Aspergillus infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Cerebral aspergillosis	Nervous system infections NEC	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Cerebral fungal infection	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Cerebral fungal infection	Nervous system infections NEC	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Cerebral malaria	Plasmodia infections	Protozoal infectious disorders	Infections and infestations
Cerebral malaria	Encephalitis nonviral infectious	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Cerebral toxoplasmosis	Toxoplasma infections	Protozoal infectious disorders	Infections and infestations
Cerebral toxoplasmosis	Encephalitis nonviral infectious	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Choroid tubercles	Retinal, choroid and vitreous infections and inflammations	Ocular infections, irritations and inflammations	Eye disorders
Choroid tubercles	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Chronic pulmonary histoplasmosis	Histoplasma infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Chronic pulmonary histoplasmosis	Fungal lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Coccidioides encephalitis	Coccidioides infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Coccidioides encephalitis	Encephalitis nonviral infectious	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Coccidioidomycosis	Coccidioides infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Coccidioidomycosis	Fungal lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT	HLT	HLGT	SOC
Colitis herpes	Intestinal infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Colitis herpes	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Congenital tuberculosis	Mycobacterial infections congenital	Infections and infestations congenital	Congenital, familial and genetic disorders
Congenital tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Congenital tuberculosis	Congenital neonatal infections	Neonatal and perinatal conditions	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions
Conjunctivitis tuberculous	Conjunctival infections, irritations and inflammations	Ocular infections, irritations and inflammations	Eye disorders
Conjunctivitis tuberculous	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Cryptococcal fungaemia	Cryptococcal infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Cryptococcosis	Cryptococcal infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Cryptosporidiosis infection	Gastric and gastroenteric infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Cryptosporidiosis infection	Cryptosporidia infections	Protozoal infectious disorders	Infections and infestations
Cutaneous coccidioidomycosis	Coccidioides infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Cutaneous coccidioidomycosis	Skin and subcutaneous tissue fungal infections	Skin and subcutaneous tissue infections and infestations	Skin and subcutaneous tissue disorders
Cutaneous tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Cutaneous tuberculosis	Skin and subcutaneous tissue bacterial infections	Skin and subcutaneous tissue infections and infestations	Skin and subcutaneous tissue disorders
Disseminated Bacillus Calmette-Guerin infection	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Disseminated Bacillus Calmette-Guerin infection	Vaccination related complications	Procedural related injuries and complications NEC	Injury, poisoning and procedural complications
Disseminated cryptococcosis	Cryptococcal infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Disseminated tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Ear tuberculosis	Ear disorders NEC	Aural disorders NEC	Ear and labyrinth disorders
Ear tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Encephalitis fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Encephalitis fungal	Encephalitis nonviral infectious	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Endocarditis candida	Endocardial fungal infections	Endocardial disorders	Cardiac disorders

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT	HLT	HLGT	SOC
Endocarditis candida	Candida infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Endocarditis histoplasma	Endocarditis NEC	Endocardial disorders	Cardiac disorders
Endocarditis histoplasma	Histoplasma infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Enterocolitis fungal	Intestinal infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Enterocolitis fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Epididymitis blastomyces	Blastomyces infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Epididymitis blastomyces	Testicular and epididymal infections and inflammations	Male reproductive tract infections and inflammations	Reproductive system and breast disorders
Epididymitis tuberculous	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Epididymitis tuberculous	Testicular and epididymal infections and inflammations	Male reproductive tract infections and inflammations	Reproductive system and breast disorders
Erythema induratum	Allergic conditions NEC	Allergic conditions	Immune system disorders
Erythema induratum	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Erythema induratum	Panniculitides	Skin and subcutaneous tissue disorders NEC	Skin and subcutaneous tissue disorders
Erythema induratum	Vasculitides NEC	Vascular inflammations	Vascular disorders
Exserohilum infection	Exserohilum infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Extrapulmonary tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Eye infection toxoplasmal	Ocular infections, inflammations and associated manifestations	Ocular infections, irritations and inflammations	Eye disorders
Eye infection toxoplasmal	Toxoplasma infections	Protozoal infectious disorders	Infections and infestations
Female genital tract tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Female genital tract tuberculosis	Pelvic and site unspecified infections and inflammations	Female reproductive tract infections and inflammations	Reproductive system and breast disorders
Fungal abscess central nervous system	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Fungal abscess central nervous system	Central nervous system abscesses	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Fungal endocarditis	Endocardial fungal infections	Endocardial disorders	Cardiac disorders
Fungal endocarditis	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Fungal labyrinthitis	Inner ear infections and inflammations	Inner ear and VIIIth cranial nerve disorders	Ear and labyrinth disorders
Fungal labyrinthitis	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT	HLT	HLGT	SOC
Fungal oesophagitis	Oesophageal infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Fungal oesophagitis	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Fungal peritonitis	Peritoneal infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Fungal peritonitis	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Fungal pharyngitis	Oral soft tissue infections	Oral soft tissue conditions	Gastrointestinal disorders
Fungal pharyngitis	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Fungal pharyngitis	Upper respiratory tract infections NEC	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Fungal retinitis	Retinal, choroid and vitreous infections and inflammations	Ocular infections, irritations and inflammations	Eye disorders
Fungal retinitis	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Fungal sepsis	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Fungal tracheitis	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Fungal tracheitis	Upper respiratory tract infections NEC	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Fusarium infection	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Gastritis fungal	Gastric and gastroenteric infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Gastritis fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Gastritis herpes	Gastric and gastroenteric infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Gastritis herpes	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Gastroenteritis cryptococcal	Gastric and gastroenteric infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Gastroenteritis cryptococcal	Cryptococcal infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Gastroenteritis cryptosporidial	Gastric and gastroenteric infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Gastroenteritis cryptosporidial	Cryptosporidia infections	Protozoal infectious disorders	Infections and infestations
Gastrointestinal candidiasis	Gastrointestinal infections, site unspecified	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal candidiasis	Candida infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Gastrointestinal fungal infection	Gastrointestinal infections, site unspecified	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal fungal infection	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Hepatic candidiasis	Hepatic infections (excl viral)	Hepatic and hepatobiliary disorders	Hepatobiliary disorders

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT	HLT	HLGT	SOC
Hepatic candidiasis	Candida infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Hepatic infection fungal	Hepatic infections (excl viral)	Hepatic and hepatobiliary disorders	Hepatobiliary disorders
Hepatic infection fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Hepatitis toxoplasmal	Hepatic infections (excl viral)	Hepatic and hepatobiliary disorders	Hepatobiliary disorders
Hepatitis toxoplasmal	Toxoplasma infections	Protozoal infectious disorders	Infections and infestations
Hepatosplenic candidiasis	Spleen disorders	Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders	Blood and lymphatic system disorders
Hepatosplenic candidiasis	Hepatic infections (excl viral)	Hepatic and hepatobiliary disorders	Hepatobiliary disorders
Hepatosplenic candidiasis	Candida infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Herpes oesophagitis	Oesophageal infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Herpes oesophagitis	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Herpes pharyngitis	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Herpes pharyngitis	Viral upper respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Herpes sepsis	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Herpes simplex colitis	Intestinal infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Herpes simplex colitis	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Herpes simplex colitis	Gastrointestinal and hepatobiliary procedural complications	Procedural related injuries and complications NEC	Injury, poisoning and procedural complications
Herpes simplex encephalitis	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Herpes simplex encephalitis	Encephalitis of viral origin	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Herpes simplex gastritis	Gastric and gastroenteric infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Herpes simplex gastritis	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Herpes simplex gastritis	Gastrointestinal and hepatobiliary procedural complications	Procedural related injuries and complications NEC	Injury, poisoning and procedural complications
Herpes simplex hepatitis	Hepatic viral infections	Hepatic and hepatobiliary disorders	Hepatobiliary disorders
Herpes simplex hepatitis	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Herpes simplex meningitis	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Herpes simplex meningitis	Meningeal viral infections	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT	HLT	HLGT	SOC
Herpes simplex meningoencephalitis	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Herpes simplex meningoencephalitis	Encephalitis of viral origin	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Herpes simplex meningomyelitis	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Herpes simplex meningomyelitis	Spinal cord and nerve root disorders NEC	Spinal cord and nerve root disorders	Nervous system disorders
Herpes simplex pneumonia	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Herpes simplex pneumonia	Viral lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Herpes simplex sepsis	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Herpes simplex visceral	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Herpes zoster cutaneous disseminated	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Herpes zoster cutaneous disseminated	Skin and subcutaneous tissue viral infections	Skin and subcutaneous tissue infections and infestations	Skin and subcutaneous tissue disorders
Herpes zoster disseminated	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Herpes zoster meningitis	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Herpes zoster meningitis	Meningeal viral infections	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Herpes zoster meningoencephalitis	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Herpes zoster meningoencephalitis	Encephalitis of viral origin	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Herpes zoster meningomyelitis	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Herpes zoster meningomyelitis	Spinal cord and nerve root disorders NEC	Spinal cord and nerve root disorders	Nervous system disorders
Histoplasmosis	Histoplasma infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Histoplasmosis cutaneous	Histoplasma infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Histoplasmosis cutaneous	Skin and subcutaneous tissue fungal infections	Skin and subcutaneous tissue infections and infestations	Skin and subcutaneous tissue disorders
Histoplasmosis disseminated	Histoplasma infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Immune reconstitution inflammatory syndrome associated tuberculosis	Withdrawal and rebound effects	Therapeutic and nontherapeutic effects (excl toxicity)	General disorders and administration site conditions
Immune reconstitution inflammatory syndrome associated tuberculosis	Immune and associated conditions NEC	Immune disorders NEC	Immune system disorders

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT	HLT	HLGT	SOC
Immune reconstitution inflammatory syndrome associated tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Intestinal tuberculosis	Intestinal infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Intestinal tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Isosporiasis	Gastrointestinal infections, site unspecified	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Isosporiasis	Isospora infections	Protozoal infectious disorders	Infections and infestations
JC virus infection	Polyomavirus infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Joint tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Joint tuberculosis	Bone and joint infections (excl arthritis)	Bone disorders (excl congenital and fractures)	Musculoskeletal and connective tissue disorders
Laryngitis fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Laryngitis fungal	Upper respiratory tract infections NEC	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Listeria encephalitis	Listeria infections	Bacterial infectious disorders	Infections and infestations
Listeria encephalitis	Encephalitis nonviral infectious	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Listeria sepsis	Listeria infections	Bacterial infectious disorders	Infections and infestations
Lower respiratory tract infection fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Lower respiratory tract infection fungal	Fungal lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Lupus vulgaris	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Lupus vulgaris	Skin and subcutaneous tissue bacterial infections	Skin and subcutaneous tissue infections and infestations	Skin and subcutaneous tissue disorders
Lymph node tuberculosis	Lymphatic system disorders NEC	Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders	Blood and lymphatic system disorders
Lymph node tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Lymphadenitis fungal	Lymphatic system disorders NEC	Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders	Blood and lymphatic system disorders
Lymphadenitis fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Malarial myocarditis	Infectious myocarditis	Myocardial disorders	Cardiac disorders
Malarial myocarditis	Plasmodia infections	Protozoal infectious disorders	Infections and infestations

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT	HLT	HLGT	SOC
Male genital tract tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Male genital tract tuberculosis	Penile and scrotal infections and inflammations	Male reproductive tract infections and inflammations	Reproductive system and breast disorders
Mastitis fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Mastitis fungal	Breast infections and inflammations	Breast disorders	Reproductive system and breast disorders
Meningitis aspergillus	Aspergillus infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Meningitis aspergillus	Meningeal fungal infections	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Meningitis candida	Candida infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Meningitis candida	Meningeal fungal infections	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Meningitis coccidioides	Coccidioides infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Meningitis coccidioides	Meningeal fungal infections	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Meningitis cryptococcal	Cryptococcal infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Meningitis cryptococcal	Meningeal fungal infections	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Meningitis exserohilum	Exserohilum infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Meningitis exserohilum	Meningeal fungal infections	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Meningitis fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Meningitis fungal	Meningeal fungal infections	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Meningitis herpes	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Meningitis herpes	Meningeal viral infections	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Meningitis histoplasma	Histoplasma infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Meningitis histoplasma	Meningeal fungal infections	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Meningitis leptospiral	Leptospira infections	Bacterial infectious disorders	Infections and infestations
Meningitis leptospiral	Meningeal bacterial infections	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Meningitis listeria	Listeria infections	Bacterial infectious disorders	Infections and infestations

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT	HLT	HLGT	SOC
Meningitis listeria	Meningeal bacterial infections	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Meningitis toxoplasmal	Toxoplasma infections	Protozoal infectious disorders	Infections and infestations
Meningitis toxoplasmal	Meningitis NEC	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Meningitis tuberculous	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Meningitis tuberculous	Meningeal bacterial infections	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Meningoencephalitis herpes simplex neonatal	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Meningoencephalitis herpes simplex neonatal	Encephalitis of viral origin	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Meningoencephalitis herpes simplex neonatal	Neonatal infections (excl congenital infections)	Neonatal and perinatal conditions	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions
Meningoencephalitis herpetic	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Meningoencephalitis herpetic	Encephalitis of viral origin	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Meningomyelitis herpes	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Meningomyelitis herpes	Spinal cord and nerve root disorders NEC	Spinal cord and nerve root disorders	Nervous system disorders
Microsporidia infection	Protozoal infections NEC	Protozoal infectious disorders	Infections and infestations
Mucocutaneous leishmaniasis	Leishmania infections	Protozoal infectious disorders	Infections and infestations
Mucocutaneous leishmaniasis	Skin and subcutaneous arthropod and parasitic infestations	Skin and subcutaneous tissue infections and infestations	Skin and subcutaneous tissue disorders
Mucormycosis	Oral soft tissue infections	Oral soft tissue conditions	Gastrointestinal disorders
Mucormycosis	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Mucormycosis	Nervous system infections NEC	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Mucormycosis	Upper respiratory tract infections NEC	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Mycobacterial infection	Atypical mycobacterial infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Mycobacterial peritonitis	Peritoneal infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Mycobacterial peritonitis	Atypical mycobacterial infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Mycobacterium abscessus infection	Atypical mycobacterial infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT	HLT	HLGT	SOC
Mycobacterium avium complex immune restoration disease	Immunodeficiency disorders NEC	Immunodeficiency syndromes	Immune system disorders
Mycobacterium avium complex immune restoration disease	Atypical mycobacterial infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Mycobacterium avium complex infection	Atypical mycobacterial infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Mycobacterium chelonae infection	Atypical mycobacterial infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Mycobacterium fortuitum infection	Atypical mycobacterial infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Mycobacterium kansasii infection	Atypical mycobacterial infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Mycobacterium marinum infection	Atypical mycobacterial infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Mycobacterium ulcerans infection	Atypical mycobacterial infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Mycobacterium ulcerans infection	Skin and subcutaneous tissue ulcerations	Skin and subcutaneous tissue disorders NEC	Skin and subcutaneous tissue disorders
Mycotic endophthalmitis	Ocular infections, inflammations and associated manifestations	Ocular infections, irritations and inflammations	Eye disorders
Mycotic endophthalmitis	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Mycotoxicosis	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Mycotoxicosis	Poisoning and toxicity	Exposures, chemical injuries and poisoning	Injury, poisoning and procedural complications
Myocarditis mycotic	Infectious myocarditis	Myocardial disorders	Cardiac disorders
Myocarditis mycotic	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Myocarditis toxoplasmal	Infectious myocarditis	Myocardial disorders	Cardiac disorders
Myocarditis toxoplasmal	Toxoplasma infections	Protozoal infectious disorders	Infections and infestations
Necrotising fasciitis fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Necrotising fasciitis fungal	Musculoskeletal and connective tissue infections and inflammations NEC	Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC	Musculoskeletal and connective tissue disorders
Neurocryptococcosis	Cryptococcal infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Neurocryptococcosis	Nervous system infections NEC	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Nocardia sepsis	Nocardia infections	Bacterial infectious disorders	Infections and infestations
Nocardiosis	Nocardia infections	Bacterial infectious disorders	Infections and infestations
Oesophageal candidiasis	Oesophageal infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT	HLT	HLGT	SOC
Oesophageal candidiasis	Candida infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Oesophageal tuberculosis	Oesophageal infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Oesophageal tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Opportunistic infection	Infections NEC	Infections - pathogen unspecified	Infections and infestations
Oral tuberculosis	Oral soft tissue infections	Oral soft tissue conditions	Gastrointestinal disorders
Oral tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Oro-pharyngeal aspergillosis	Oral soft tissue infections	Oral soft tissue conditions	Gastrointestinal disorders
Oro-pharyngeal aspergillosis	Aspergillus infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Oro-pharyngeal aspergillosis	Upper respiratory tract infections NEC	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Oropharyngeal candidiasis	Oral soft tissue infections	Oral soft tissue conditions	Gastrointestinal disorders
Oropharyngeal candidiasis	Candida infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Oropharyngeal candidiasis	Upper respiratory tract infections NEC	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Oropharyngitis fungal	Oral soft tissue infections	Oral soft tissue conditions	Gastrointestinal disorders
Oropharyngitis fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Oropharyngitis fungal	Upper respiratory tract infections NEC	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Osteomyelitis blastomyces	Blastomyces infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Osteomyelitis blastomyces	Bone and joint infections (excl arthritis)	Bone disorders (excl congenital and fractures)	Musculoskeletal and connective tissue disorders
Osteomyelitis fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Osteomyelitis fungal	Bone and joint infections (excl arthritis)	Bone disorders (excl congenital and fractures)	Musculoskeletal and connective tissue disorders
Osteomyelitis salmonella	Salmonella infections	Bacterial infectious disorders	Infections and infestations
Osteomyelitis salmonella	Bone and joint infections (excl arthritis)	Bone disorders (excl congenital and fractures)	Musculoskeletal and connective tissue disorders
Pancreatitis fungal	Acute and chronic pancreatitis	Exocrine pancreas conditions	Gastrointestinal disorders
Pancreatitis fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Paracoccidioides infection	Paracoccidioides infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Pericarditis fungal	Infectious pericarditis	Pericardial disorders	Cardiac disorders

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT	HLT	HLGT	SOC
Pericarditis fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Pericarditis histoplasma	Infectious pericarditis	Pericardial disorders	Cardiac disorders
Pericarditis histoplasma	Histoplasma infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Pericarditis tuberculous	Infectious pericarditis	Pericardial disorders	Cardiac disorders
Pericarditis tuberculous	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Peritoneal candidiasis	Peritoneal infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Peritoneal candidiasis	Candida infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Peritoneal tuberculosis	Peritoneal infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Peritoneal tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Pneumocystis jirovecii infection	Pneumocystis infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Pneumocystis jirovecii pneumonia	Pneumocystis infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Pneumocystis jirovecii pneumonia	Fungal lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Pneumonia blastomyces	Blastomyces infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Pneumonia blastomyces	Fungal lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Pneumonia cryptococcal	Cryptococcal infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Pneumonia cryptococcal	Fungal lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Pneumonia fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Pneumonia fungal	Fungal lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Pneumonia herpes viral	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Pneumonia herpes viral	Viral lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Pneumonia salmonella	Salmonella infections	Bacterial infectious disorders	Infections and infestations
Pneumonia salmonella	Bacterial lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Pneumonia toxoplasmal	Toxoplasma infections	Protozoal infectious disorders	Infections and infestations
Pneumonia toxoplasmal	Parasitic lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT	HLT	HLGT	SOC
Presumed ocular histoplasmosis syndrome	Retinal, choroid and vitreous infections and inflammations	Ocular infections, irritations and inflammations	Eye disorders
Presumed ocular histoplasmosis syndrome	Histoplasma infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Progressive multifocal leukoencephalopathy	Polyomavirus infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Progressive multifocal leukoencephalopathy	Demyelinating disorders NEC	Demyelinating disorders	Nervous system disorders
Prostatitis tuberculous	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Prostatitis tuberculous	Prostate and seminal vesicles infections and inflammations	Male reproductive tract infections and inflammations	Reproductive system and breast disorders
Pseudallescheria sepsis	Pseudallescheria infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Pulmonary mycosis	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Pulmonary mycosis	Fungal lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Pulmonary trichosporonosis	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Pulmonary trichosporonosis	Fungal lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Pulmonary tuberculoma	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Pulmonary tuberculoma	Bacterial lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Pulmonary tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Pulmonary tuberculosis	Bacterial lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Pyelonephritis fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Pyelonephritis fungal	Renal infections and inflammations (excl nephritis)	Renal disorders (excl nephropathies)	Renal and urinary disorders
Renal tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Renal tuberculosis	Renal infections and inflammations (excl nephritis)	Renal disorders (excl nephropathies)	Renal and urinary disorders
Respiratory moniliasis	Candida infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Respiratory moniliasis	Fungal lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Respiratory tract infection fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT	HLT	HLGT	SOC
Respiratory tract infection fungal	Respiratory tract infections NEC	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Retinitis histoplasma	Retinal, choroid and vitreous infections and inflammations	Ocular infections, irritations and inflammations	Eye disorders
Retinitis histoplasma	Histoplasma infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Salmonella bacteraemia	Salmonella infections	Bacterial infectious disorders	Infections and infestations
Salmonella sepsis	Salmonella infections	Bacterial infectious disorders	Infections and infestations
Salpingitis tuberculous	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Salpingitis tuberculous	Fallopian tube and ovary infections and inflammations	Female reproductive tract infections and inflammations	Reproductive system and breast disorders
Silicotuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Silicotuberculosis	Chest and lung injuries NEC	Injuries NEC	Injury, poisoning and procedural complications
Silicotuberculosis	Occupational parenchymal lung disorders	Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and infection)	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Sinusitis aspergillus	Aspergillus infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Sinusitis aspergillus	Upper respiratory tract infections NEC	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Sinusitis fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Sinusitis fungal	Upper respiratory tract infections NEC	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Spleen tuberculosis	Spleen disorders	Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders	Blood and lymphatic system disorders
Spleen tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Splenic candidiasis	Spleen disorders	Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders	Blood and lymphatic system disorders
Splenic candidiasis	Candida infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Splenic infection fungal	Spleen disorders	Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders	Blood and lymphatic system disorders
Splenic infection fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Superinfection fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Superinfection mycobacterial	Atypical mycobacterial infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Systemic candida	Candida infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT	HLT	HLGT	SOC
Systemic mycosis	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Thyroid tuberculosis	Acute and chronic thyroiditis	Thyroid gland disorders	Endocrine disorders
Thyroid tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Tonsillitis fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Tonsillitis fungal	Upper respiratory tract infections NEC	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Tuberculoma of central nervous system	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Tuberculoma of central nervous system	Nervous system infections NEC	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Tuberculosis bladder	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Tuberculosis bladder	Bladder infections and inflammations	Bladder and bladder neck disorders (excl calculi)	Renal and urinary disorders
Tuberculosis gastrointestinal	Gastrointestinal infections, site unspecified	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Tuberculosis gastrointestinal	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Tuberculosis liver	Hepatic infections (excl viral)	Hepatic and hepatobiliary disorders	Hepatobiliary disorders
Tuberculosis liver	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Tuberculosis of central nervous system	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Tuberculosis of central nervous system	Nervous system infections NEC	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Tuberculosis of eye	Ocular infections, inflammations and associated manifestations	Ocular infections, irritations and inflammations	Eye disorders
Tuberculosis of eye	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Tuberculosis of genitourinary system	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Tuberculosis of genitourinary system	Genitourinary tract infections and inflammations NEC	Genitourinary tract disorders NEC	Renal and urinary disorders
Tuberculosis of genitourinary system	Reproductive tract infections and inflammations NEC	Reproductive tract disorders NEC	Reproductive system and breast disorders
Tuberculosis of intrathoracic lymph nodes	Lymphatic system disorders NEC	Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders	Blood and lymphatic system disorders

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT	HLT	HLGT	SOC
Tuberculosis of intrathoracic lymph nodes	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Tuberculosis of peripheral lymph nodes	Lymphatic system disorders NEC	Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders	Blood and lymphatic system disorders
Tuberculosis of peripheral lymph nodes	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Tuberculosis ureter	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Tuberculosis ureter	Ureteric disorders NEC	Ureteric disorders	Renal and urinary disorders
Tuberculous endometritis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Tuberculous endometritis	Uterine infections and inflammations (excl cervix)	Female reproductive tract infections and inflammations	Reproductive system and breast disorders
Tuberculous laryngitis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Tuberculous laryngitis	Bacterial upper respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Tuberculous pleurisy	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Tuberculous pleurisy	Pleural infections and inflammations	Pleural disorders	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Tuberculous tenosynovitis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Tuberculous tenosynovitis	Tendon disorders	Tendon, ligament and cartilage disorders	Musculoskeletal and connective tissue disorders
Upper respiratory fungal infection	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Upper respiratory fungal infection	Upper respiratory tract infections NEC	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Varicella zoster gastritis	Gastric and gastroenteric infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Varicella zoster gastritis	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Varicella zoster gastritis	Gastrointestinal and hepatobiliary procedural complications	Procedural related injuries and complications NEC	Injury, poisoning and procedural complications
Varicella zoster oesophagitis	Oesophageal infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Varicella zoster oesophagitis	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Varicella zoster oesophagitis	Gastrointestinal and hepatobiliary procedural complications	Procedural related injuries and complications NEC	Injury, poisoning and procedural complications
Varicella zoster pneumonia	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Varicella zoster pneumonia	Viral lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

PT	HLT	HLGT	SOC
Visceral leishmaniasis	Leishmania infections	Protozoal infectious disorders	Infections and infestations

Ergänzende Informationen zu MACE

Tabelle 4-116 (Anhang): Kategorien der Ereignisse, die durch ein externes unabhängiges Komitee als MACE klassifiziert werden konnten.

Beschreibung
Nicht tödlicher Myokardinfarkt
Nicht-tödlicher Schlaganfall: Hämorrhagisch
Nicht-tödlicher Schlaganfall: ischämisch
Nicht-tödlicher Schlaganfall: embolisch
Nicht-tödlicher Schlaganfall: unbestimmbar
Krankenhausaufenthalt oder Notaufnahme bei instabiler Angina pectoris mit dringender Revaskularisierung
Krankenhausaufenthalt oder Notaufnahme bei instabiler Angina pectoris ohne dringende Revaskularisierung
Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz
Transitorische Ischämische Attacke
Koronare Revaskularisationsverfahren (z. B. perkutane Koronarintervention, Koronararterien-Bypass-Transplantation)
Dringende Revaskularisationseingriffe (d. h. aufgrund von Symptomen einer Hirnischämie oder eines drohenden Infarkts)
Arrhythmie (nicht in Verbindung mit Ischämie)
Peripheres arterielles Ereignis
Venöses thromboembolisches Ereignis: Lungenembolie
Venöses thromboembolisches Ereignis: tiefe Venenthrombose
Venöses thromboembolisches Ereignis: Lungenembolie und tiefe Venenthrombose
Sonstiges kardiovaskuläres Ereignis
Tod durch Myokardinfarkt
Tod durch Schlaganfall
Plötzlicher Herztod
Andere kardiovaskulären Todesfälle (z. B. Herzinsuffizienz, Lungenembolie, kardiovaskulärer Eingriff)
Kardiovaskulär: Unbestimmte Todesursache (d. h. Todesursache unbekannt)
Nicht-kardiovaskulärer Tod
Nicht-kardiovaskuläres Ereignis
Unzureichende Informationen zur Urteilsfindung

Ergänzende Informationen zu Hypersensitivität einschließlich anaphylaktischer Reaktionen

Tabelle 4-117 (Anhang): PT für die Dokumentation anaphylaktischer Reaktionen mithilfe des MedDRA Anaphylaxie Algorithmus

Kategorie A (anaphylaktische Reaktionen) enge Suche	Kategorie B (obere Atemwege/ respiratorisch) breite Suche	Kategorie C (Angioödem/Urtikaria/ Pruritus/Flush) breite Suche	Kategorie D (kardiovaskulär/ Hypotonie) breite Suche
Anaphylaktische Reaktion Anaphylaktischer Schock Anaphylaktische Trans- fusionsreaktion Anaphylaktoide Reaktion Anaphylaktoider Schock Kreislaufkollaps Dialysenmembranreaktion Kounis-Syndrom Schock Schocksymptom Typ-I-Allergie	Akute respiratorische In- suffizienz Asthma Bronchialödem Bronchospasmus Herz- und Atem-Distress Brustkorbbeschwerden Ersticken Gefühl des Erstickens Zirkumorales Ödem Husten Zyanose Dyspnoe Hyperventilation Unregelmäßige Atmung Laryngeale Dyspnoe Kehlkopfödem Laryngospasmus Laryngotracheales Ödem Schwellung im Mund Obstruktion der oberen Atemwege Ödem des Mundes Oropharyngealspasmus Oropharyngeale Schwellung Atemstillstand Atemstörung Respiratorische Insuffizienz Reversible Atemwegs- obstruktion Fremdkörpergefühl Niesen Stridor Geschwollene Zunge Tachypnoe	Allergisches Ödem Angioödem Erythem Augenödem Augenjucken Schwellung des Auges Augenlidödem Gesichtsödem Flush Generalisiertes Erythem Urtikaria an der Injektionsstelle Lippenödem Lippe geschwollen Nodulärer Ausschlag Okuläre Hyperämie Ödem Periorbitalödem Pruritus Allergischer Pruritus Pruritus generalisiert Ausschlag Erythematöser Haut- ausschlag Ausschlag generalisiert Ausschlag mit Juckreiz Hautschwellung Schwellung Schwellendes Gesicht Urtikaria Lichen urticatus	Blutdruck erniedrigt Blutdruck diastolisch erniedrigt Blutdruck systolisch erniedrigt Herzstillstand Herz- und Atemstillstand Kardiovaskuläre Insuffizienz Diastolische Hypotonie Hypotonie

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kategorie A (anaphylaktische Reaktionen) enge Suche	Kategorie B (obere Atemwege/ respiratorisch) breite Suche	Kategorie C (Angioödem/Urlikaria/ Pruritus/Flush) breite Suche	Kategorie D (kardiovaskulär/ Hypotonie) breite Suche
	Engegefühl des Halses Zungenödem Luftröhrenobstruktion Ödem der Luftröhre Obstruktion der oberen Luftwege Giemen		