

Bimekizumab (Psoriasis-Arthritis)

Addendum zum Projekt A23-60
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 colored segments in various shades of blue and grey. A dark blue segment in the middle contains the word 'ADDENDUM' in white, uppercase letters.

ADDENDUM

Projekt: A23-105

Version: 1.0

Stand: 01.12.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1685

DOI: 10.60584/A23-105

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Bimekizumab (Psoriasis-Arthritis) – Addendum zum Projekt A23-60

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

07.11.2023

Interne Projektnummer

A23-105

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-105>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bimekizumab (Psoriasis-Arthritis); Addendum zum Projekt A23-60 (Dossierbewertung) [online]. 2023 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-105>.

Schlagwörter

Bimekizumab, Arthritis Psoriatica, Nutzenbewertung, NCT03895203

Keywords

Bimekizumab, Arthritis – Psoriatic, Benefit Assessment, NCT03895203

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Alina Reese
- Lisa Junge
- Mattea Patt
- Daniela Preukschat

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Eignung der vom pU vorgelegten Teilpopulation mit ≥ 1 vorangegangenen csDMARD-Vortherapie	2
2.2 Eingeschlossene Studien.....	6
2.3 Studiencharakteristika.....	7
2.4 Eingeschlossene Endpunkte	7
2.5 Verzerrungspotenzial.....	13
2.6 Ergebnisse	15
2.6.1 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	22
2.7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzen	23
2.7.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	23
2.7.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	26
2.8 Zusammenfassung.....	27
3 Literatur	28
Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen	31

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Angaben zur zulassungskonformen csDMARD-Begleittherapie im Bimekizumabarm der RCT BE OPTIMAL	5
Tabelle 2: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab	6
Tabelle 3: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab	7
Tabelle 4: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab	9
Tabelle 5: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab	14
Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab.....	16
Tabelle 7: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab.....	19
Tabelle 8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Bimekizumab vs. Adalimumab..	24
Tabelle 9: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab	26
Tabelle 10: Bimekizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	27
Tabelle 11: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab	32
Tabelle 12: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab	33
Tabelle 13: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab ...	34

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
bDMARD	Biologic Disease modifying antirheumatic Drug (biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum)
BSA	Body Surface Area
csDMARD	Conventional synthetic Disease modifying antirheumatic Drug (konventionelles synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum)
DAPSA	Disease Activity in Psoriatic Arthritis
DMARD	Disease modifying antirheumatic Drug (krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum)
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire – Disability Index
HLGT	High Level Group Term
hs-CRP	hochsensitives C-reaktives Protein
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDI	Leeds Dactylitis Index
LEI	Leeds Enthesitis Index
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MDA	Minimal Disease Activity (minimale Krankheitsaktivität)
mNAPSI	modified Nail Psoriasis Severity Index
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PGA	Patient's Global Assessment
PsA	Psoriasis-Arthritis
PsAID-12	12-item Psoriatic Arthritis Impact of Disease
PsAQoL	Psoriatic Arthritis Quality of Life
PtAAP	Patient's Assessment of Arthritis Pain
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SF-36	Short Form 36
SGB	Sozialgesetzbuch
SJC66	Swollen Joint Count 66

Abkürzung	Bedeutung
SPARCC	Spondyloarthritis Research Consortium of Canada
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TJC68	Tender Joint Count 68
TNF	Tumornekrosefaktor
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	Visual analogue Scale (visuelle Analogskala)

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 07.11.2023 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A23-60 (Bimekizumab– Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In seiner Stellungnahme legt der pharmazeutische Unternehmer ergänzende Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens vor, die über die Angaben im Dossier hinausgehen. Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Dossier [2] vorgelegten Daten der Studie BE OPTIMAL unter Berücksichtigung der Angaben aus dem Stellungnahmeverfahren [3] und der im Nachgang zur mündlichen Anhörung nachgereichten Daten [4].

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Bimekizumab hat der pU für Fragestellung 1 (biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (bDMARD)-naive Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben) die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) BE OPTIMAL herangezogen. Basierend auf den Angaben im Dossier war die Eignung der vom pU vorgelegten Teilpopulation mit ≥ 1 Vortherapie mit konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (csDMARDs) zum Vergleich von Bimekizumab mit Adalimumab nicht hinreichend sichergestellt [1]. Dies lag zum einen daran, dass nicht eindeutig ersichtlich war, ob alle Patientinnen und Patienten der Teilpopulation unzureichend auf eine vorangegangene csDMARD-Therapie angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Andererseits erfolgte bei einem Teil der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen ein nicht zulassungskonformer Einsatz von csDMARDs. Auch wenn für den letzteren Kritikpunkt sichergestellt war, dass mindestens 80 % der Teilpopulation zulassungskonform behandelt wurden, war basierend auf den Angaben im Dossier in der Gesamtschau unklar, ob insgesamt mindestens 80 % der Patientinnen und Patienten der Teilpopulation der vorliegenden Fragestellung entsprechen. Die vom pU vorgelegte Teilpopulation wurde daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Der pU hat im Stellungnahmeverfahren [3] sowie im Nachgang zur mündlichen Anhörung weitere Daten [4] nachgereicht, um zu zeigen, dass die von ihm vorgelegte Teilpopulation für die Beantwortung von Fragestellung 1 geeignet ist. Darüber hinaus legt der pU zusätzliche Auswertungen zu den Endpunkten Leeds Dactylitis Index (LDI), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) vor.

Zu Fragestellung 2 der Dossierbewertung (Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben) liegen weiterhin keine Daten vor, wodurch sich gegenüber der Dossierbewertung keine neuen Aspekte ergeben.

Die nachfolgenden Abschnitte 2.1 bis 2.7 beziehen sich ausschließlich auf Fragestellung 1 der Dossierbewertung A23-60 [1]. In Abschnitt 2.8 erfolgt eine Aussage zum Zusatznutzen für beide Fragestellungen.

2.1 Eignung der vom pU vorgelegten Teilpopulation mit ≥ 1 vorangegangenen csDMARD-Vortherapie

Nachfolgend wird anhand der vom pU im Stellungnahmeverfahren und im Nachgang zur mündlichen Anhörung nachgereichten Daten bewertet, ob mindestens 80 % der vom pU vorgelegten Teilpopulation aus der Studie BE OPTIMAL die Kriterien unzureichendes Ansprechen oder fehlende Verträglichkeit auf ein csDMARD sowie zulassungskonforme

Anwendung der Studienmedikation erfüllen und die Teilpopulation damit für die Nutzenbewertung geeignet ist. Die vom pU vorgelegte Teilpopulation umfasst 339 Patientinnen und Patienten im Bimekizumabarm und 108 Patientinnen und Patienten im Adalimumabarm.

Unzureichendes Ansprechen auf eine Vortherapie mit einem csDMARD

Der pU reicht im Stellungnahmeverfahren Daten nach, anhand derer er ableitet, dass die Patientinnen und Patienten der vorgelegten Teilpopulation der Studie BE OPTIMAL der Fragestellung 1 der Nutzenbewertung entsprechen und ein unzureichendes Ansprechen auf mindestens 1 vorangegangene csDMARD-Therapie hatten oder diese nicht vertragen haben.

Für Patientinnen und Patienten, die in Europa, Kanada, Japan oder Australien in die Studie BE OPTIMAL eingeschlossen wurden, ist aufgrund des Einschlusskriteriums „Eignung für eine Adalimumab-Therapie gemäß lokaler Zulassung“ sichergestellt, dass ein unzureichendes Ansprechen auf eine Vortherapie mit einem csDMARD vorlag (siehe A23-60 [1]). Aus den nachgereichten Angaben geht hervor, dass dies auf 77,2 % der Teilpopulation (261 Patientinnen und Patienten im Bimekizumabarm und 84 Patientinnen und Patienten im Adalimumabarm) zutrifft.

In Russland – dies stellt der pU in der Stellungnahme klar – ist wie in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) [5] ein unzureichendes Ansprechen auf eine vorangegangene csDMARD-Therapie oder die Unverträglichkeit einer solchen keine Voraussetzung für eine Behandlung mit Adalimumab. Basierend auf den Leitlinienempfehlungen entsprechen allerdings 12 Wochen der Mindestbehandlungsdauer, ab der bei unzureichendem Ansprechen eine Eskalation der Therapie durchgeführt werden kann [6,7]. Gemäß Einschlusskriterium musste zudem für eine Studienteilnahme eine aktive Psoriasis-Arthritis, definiert als mindestens 3 geschwollene Gelenke (SJC) und 3 druckschmerzhafte Gelenke (TJC), vorliegen, sodass bei Patientinnen und Patienten mit einer mindestens 12-wöchigen Behandlung mit einem csDMARD von einem unzureichenden Ansprechen auf eine csDMARD-Vortherapie ausgegangen werden kann. Da die parallele Gabe von Methotrexat oder Leflunomid per Einschlusskriterium nur erlaubt war, wenn diese mindestens 12 Wochen vor Baseline begonnen worden und seit mindestens 8 Wochen vor Randomisierung in stabiler Dosierung erfolgt war, ist eine Mindestbehandlungsdauer von 12 Wochen für alle Patientinnen und Patienten mit Methotrexat bzw. Methotrexat-Natrium oder Leflunomid zu Baseline sichergestellt. Im Bimekizumabarm waren dies 58 von insgesamt 78 in den USA und Russland eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der vorgelegten Teilpopulation und im Adalimumabarm 20 von 24 (insgesamt 17,4 % der vorgelegten Teilpopulation).

Aus den nachgereichten Angaben zur Behandlungsdauer der csDMARD-Vortherapie in den USA und Russland ergibt sich auch für Patientinnen und Patienten mit Sulfasalazin-Therapie

zu Baseline eine Mindestbehandlungsdauer von 12 Wochen. Dies trifft auf 6 Patientinnen und Patienten der vorgelegten Teilpopulation im Bimekizumab- und 2 im Adalimumabarm (insgesamt 1,8 %) zu.

Aus den nachgereichten Daten geht damit hervor, dass bei mindestens 431 Patientinnen und Patienten (96,4 %) der vorgelegten Teilpopulation ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit auf mindestens 1 csDMARD-Vortherapie vorlag.

Einsatz von csDMARDs teilweise nicht zulassungskonform

Wie in der Dossierbewertung A23-60 [1] beschrieben, haben die Patientinnen und Patienten im Studienverlauf der Studie BE OPTIMAL teilweise eine nicht zulassungskonforme Begleitbehandlung mit einem csDMARD erhalten. Dabei war zum einen die Anwendung von Bimekizumab nicht entsprechend der Fachinformation auf eine Monotherapie oder eine Kombination mit Methotrexat beschränkt. Zum anderen kamen die im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassenen Wirkstoffe Sulfasalazin und Hydroxychloroquinsulfat (nur Bimekizumabarm) zum Einsatz. Aus den Angaben im Dossier war nicht ersichtlich, wie viele Patientinnen und Patienten im Bimekizumabarm zusätzlich zu Methotrexat parallel ein weiteres csDMARD erhielten oder im Studienverlauf auf eine nicht zulassungskonforme Begleitbehandlung wechselten.

Der pU adressiert diese Unsicherheit und reicht im Nachgang zur mündlichen Anhörung Angaben zur Begleittherapie mit Methotrexat bzw. Methotrexat-Natrium, Sulfasalazin und Leflunomid (inklusive Kombinationen dieser Wirkstoffe) bzw. zur Monotherapie zu Baseline sowie zu Woche 16, 24, 36 und 52 nach. In Tabelle 1 sind die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten im Bimekizumabarm dargestellt, die zum jeweiligen Zeitpunkt begleitend kein csDMARD oder nur Methotrexat bzw. nur Methotrexat-Natrium entsprechend der Zulassung von Bimekizumab [8] erhalten haben. Explizite Angaben dazu, wie viele Patientinnen und Patienten während der gesamten Studiendauer die Begleitbehandlung wechselten, macht der pU für die Teilpopulation nicht. Aus den nachgereichten Daten geht allerdings hervor, dass der Anteil der zulassungskonform behandelten Patientinnen und Patienten im Bimekizumabarm im Studienverlauf von 82,9 % zu Baseline auf 87,6 % zu Woche 52 zunimmt. Dabei sinkt die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer Begleittherapie mit Methotrexat bzw. Methotrexat-Natrium bis Woche 52, während gleichzeitig die Anzahl derer ohne Begleittherapie in einem ähnlichen Ausmaß ansteigt. Basierend auf den nachgereichten Daten erscheint es trotz fehlender Angaben zu Therapiewechseln über den gesamten Studienverlauf hinreichend sicher, dass 281 Patientinnen und Patienten (82,9 %) im Bimekizumabarm entsprechend der Zulassung behandelt wurden.

Tabelle 1: Angaben zur zulassungskonformen csDMARD-Begleittherapie im Bimekizumabarm^a der RCT BE OPTIMAL

Studie	Patientinnen und Patienten mit Therapie n (%)
Bimekizumab N = 339	
BE OPTIMAL	
zu Baseline	
kein csDMARD ^b	38 (11,2)
nur Methotrexat	218 (64,3)
nur Methotrexat-Natrium	25 (7,4)
zu Woche 16	
kein csDMARD ^b	56 (16,5)
nur Methotrexat	209 (61,7)
nur Methotrexat-Natrium	24 (7,1)
zu Woche 24	
kein csDMARD ^b	70 (20,6)
nur Methotrexat	196 (57,8)
nur Methotrexat-Natrium	24 (7,1)
zu Woche 36	
kein csDMARD ^b	85 (25,1)
nur Methotrexat	185 (54,6)
nur Methotrexat-Natrium	24 (7,1)
zu Woche 52	
kein csDMARD ^b	95 (28,0)
nur Methotrexat	177 (52,2)
nur Methotrexat-Natrium	25 (7,4)
<p>a. Bimekizumab ist ausschließlich in Kombination mit Methotrexat sowie als Monotherapie zugelassen. b. Folgende Wirkstoffe wurden in der Studie BE OPTIMAL als csDMARD definiert: Methotrexat, Sulfasalazin, Leflunomid, Methotrexat-Natrium, Apremilast, Ciclosporin, Tofacitinib, Hydroxychloroquinsulfat, Azathioprin.</p> <p>csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Therapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

Für den Adalimumabarm ergeben sich aus den nachgereichten Auswertungen keine Änderungen gegenüber der Dossierbewertung. 97 Patientinnen und Patienten (89,8 %) wurden entsprechend der Zulassung behandelt.

Dementsprechend haben insgesamt 378 Patientinnen und Patienten (84,6 %) der vom pU vorgelegten Teilpopulation im Studienverlauf eine zulassungskonforme csDMARD-Begleittherapie erhalten.

Zusammenfassung

Die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation umfasst Patientinnen und Patienten, die zulassungskonform behandelt wurden und für die sichergestellt ist, dass ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit auf mindestens 1 csDMARD-Vortherapie vorlag. Zusammenfassend geht aus den nachgereichten Daten des pU hervor, dass bei 96,4 % der Patientinnen und Patienten der vorgelegten Teilpopulation ein unzureichendes Ansprechen auf mindestens 1 csDMARD entsprechend der Zulassung vorlag. Eine Monotherapie oder eine zulassungskonforme csDMARD-Begleittherapie erhielten während der Studie 84,6 % der Patientinnen und Patienten.

Damit erfüllten mindestens 362 Patientinnen und Patienten (81 %) der vom pU vorgelegten Teilpopulation beide Kriterien, maximal sind es 378 (84,6 %).

Die vom pU vorgelegte Teilpopulation der Studie BE OPTIMAL wird daher zur Nutzenbewertung herangezogen.

2.2 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 2: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
PA0010 (BE OPTIMAL ^d)	ja	ja	nein	ja [9-11]	ja [12,13]	ja [14]
a. Studie, für die der pU 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 und weitere öffentlich verfügbare Quellen d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Der Studienpool für die Fragestellung 1 der Nutzenbewertung von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der Studie BE OPTIMAL und stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

2.3 Studiencharakteristika

Eine ausführliche Charakterisierung der Studie BE OPTIMAL einschließlich der relevanten Teilpopulation findet sich in der Dossierbewertung A23-60 [1].

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 3 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 3: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
BE OPTIMAL	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie als niedrig eingestuft.

2.4 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - minimale Krankheitsaktivität (MDA)
 - Remission, erhoben mittels Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA) ≤ 4
 - Anzahl geschwollener Gelenke, erhoben mittels Swollen Joint Count 66 (SJC66)
 - Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke, erhoben mittels Tender Joint Count 68 (TJC68)
 - Enthesitis, erhoben mittels Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Enthesitis Index sowie mittels Leeds Enthesitis Index (LEI)
 - Daktylitis, erhoben mittels LDI

- axiale Beteiligung, erhoben mittels Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)
- Hautsymptomatik, erhoben mittels Psoriasis Area and Severity Index (PASI)
- Beteiligung der Fingernägel, erhoben mittels modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI)
- Arthritis-Schmerz, erhoben mittels Patient's Assessment of Arthritis Pain (PtAAP) visuelle Analogskala (VAS)
- patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (Patient's Global Assessment of Psoriasis-Arthritis [PGA-PsA] VAS)
- Beeinträchtigung durch die Erkrankung, erhoben mittels 12-item Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID-12)
- Gesundheitszustand (EuroQoL – 5 Dimensions [EQ-5D] VAS)
- körperlicher Funktionsstatus, erhoben mittels Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI)
- Fatigue, erhoben mittels Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Short Form 36 (SF-36)
 - Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQoL)
- Nebenwirkungen
 - UEs, ergänzend dargestellt
 - SUEs
 - Abbruch wegen UEs
 - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Systemorganklasse [SOC], UE)
 - Pilzinfektionen (High Level Group Term [HLGT], UE)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 C) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 4 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 4: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab

Studie	Endpunkte																							
	Gesamtmortalität ^a	Minimale Krankheitsaktivität (MDA)	Remission (DAPSA ≤ 4)	Anzahl geschwollener Gelenke (SJC66)	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke (TJC68)	Enthesitis (SPARCC Enthesitis Index)	Enthesitis (LEI)	Daktylitis (LDI)	Axiale Beteiligung (BASDAI)	Hautsymptomatik (PASI)	Beteiligung der Fingernägel (mNAPSI)	Arthritis-Schmerz (PtAAP VAS)	Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PGA-PsA-VAS)	Beeinträchtigung durch die Erkrankung (PsAID-12)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PsAQoL)	SUEs ^b	Abbruch wegen UEs	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)	Pilzinfektionen (HLGT, UEs)	Weitere spezifische UEs
BE OPTIMAL	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^c	ja	nein ^c	ja	nein ^c	nein ^c	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^d
<p>a. operationalisiert als UEs, die zum Tod führten</p> <p>b. ohne Berücksichtigung folgender PTs, die vom pU in Modul 4 C als erkrankungsbezogene Ereignisse definiert wurden: Psoriasis guttata, Psoriasis der Nägel, Psoriasis, Psoriasis pustulosa, Arthralgie, muskuloskeletale Steifigkeit, Psoriasis athropathica sowie Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems</p> <p>c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.5 des vorliegenden Addendums</p> <p>d. Es wurden keine weiteren spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert.</p> <p>BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; DAPSA: Disease Activity in Psoriatic Arthritis; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; HLGT: High Level Group Term; LDI: Leeds Daktylitis Index; LEI: Leeds Enthesitis Index; MDA: Minimale Krankheitsaktivität; mNAPSI: modified Nail Psoriasis Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; NRI: Non-Responder Imputation; PGA-PsA: Patient’s Global Assessment of Psoriasis-Arthritis; PsAID-12: 12-item Psoriatic Arthritis Impact of Disease, PsAQoL: Psoriatic Arthritis Quality of Life; PT: Preferred Term; PtAAP: Patient’s Assessment of Arthritis Pain; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form 36; SJC: Swollen Joint Count; SOC: Systemorganklasse; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TJC: Tender Joint Count; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>																								

Nicht für alle der in Tabelle 4 aufgeführten Endpunkte liegen im Dossier des pU geeignete Daten vor. Dies wird nachfolgend erläutert.

Analysen auf Grundlage einer eingeschränkten Studienpopulation

Wie in der Dossierbewertung beschrieben sind Auswertungen basierend auf einer eingeschränkten Studienpopulation – z. B. nur Patientinnen und Patienten mit einer Krankheitsaktivität zu Baseline – nicht sachgerecht. Grundsätzlich besteht auch für Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn z. B. keine Enthesitis oder nur eine geringe Hautsymptomatik aufweisen, ein Risiko, diese Symptome im weiteren Krankheitsverlauf auszubilden. Somit steht die gesamte Studien- bzw. relevante Teilpopulation für diese Endpunkte unter Risiko und muss folglich für die Auswertung dieser Endpunkte berücksichtigt werden.

Für folgende Endpunkte hat der pU im Dossier Responderanalysen vorgelegt, die lediglich Patientinnen und Patienten mit folgender Krankheitsaktivität zu Studienbeginn einschließen:

- SPARCC Enthesitis Index: nur Patientinnen und Patienten mit SPARCC > 0 zu Baseline
- LEI: nur Patientinnen und Patienten mit LEI > 0 zu Baseline
- LDI: nur Patientinnen und Patienten mit LDI > 0 zu Baseline
- BASDAI: nur Patientinnen und Patienten mit einem Wert ≥ 4 zu Baseline
- PASI: nur Patientinnen und Patienten mit Psoriasis auf ≥ 3 % der Körperoberfläche zu Baseline
- mNAPSI: nur Patientinnen und Patienten mit mNAPSI > 0 zu Baseline
- PsAID-12: nur Patientinnen und Patienten mit einem Wert ≥ 3 zu Baseline
- HAQ-DI: nur Patientinnen und Patienten mit einem Wert $\geq 0,45$ zu Baseline
- FACIT-F: nur Patientinnen und Patienten mit einem Wert $\leq 44,2$ zu Baseline

Unter Umständen kann eine Analyse auf Basis einer eingeschränkten Population aber dennoch geeignet sein, um eine Aussage für die gesamte Zielpopulation zu treffen, wenn ihr Anteil an der Zielpopulation hoch genug ist. Dies trifft in der vorliegenden Bewertung auf die Endpunkte BASDAI, FACIT-F und PsAID-12 zu, da hier ≥ 70 % der relevanten Teilpopulation in die Analyse eingehen.

Bei den übrigen Endpunkten ist dies nicht der Fall. So fehlen für den SPARCC Enthesitis Index 65,3 % der relevanten Teilpopulation in der Responderanalyse, für den LEI 70,2 % und für den LDI 89,9 %. Für den HAQ-DI lag der Anteil der fehlenden Patientinnen und Patienten in der Responderanalyse bei 32,2 %. In die Auswertungen zum PASI (PASI100, PASI90 und PASI75) und mNAPSI (mNAPSI100) gingen 51,0 % bzw. 44,7 % der relevanten Teilpopulation nicht ein. Die Responderanalysen zu diesen Endpunkten sind daher nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Für den Endpunkt Daktylitis, erhoben mittels LDI, reicht der pU im Nachgang zur mündlichen Anhörung Auswertungen basierend auf der gesamten Teilpopulation nach. Diese Auswertung ist allerdings ebenfalls nicht für die Nutzenbewertung geeignet (siehe unten).

Für den Endpunkt Enthesitis, erhoben mittels LEI, sowie für den HAQ-DI liegen weitere Operationalisierungen vor. Da die Responderanalysen zu diesen Endpunkten aufgrund der beschriebenen Einschränkung der Auswertungspopulation nicht geeignet sind, wird die Veränderung zu Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert herangezogen.

Zwar stellt der pU auch für den PASI und mNAPSI Auswertungen zu weiteren Operationalisierungen dar. Diese beiden Endpunkte wurden jedoch gemäß Studienprotokoll im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn eine gewisse Krankheitsaktivität (siehe oben) aufwiesen, erhoben. Für diese Endpunkte sind daher keine Auswertungen unter Berücksichtigung der gesamten Teilpopulation möglich und die im Dossier dargestellten Analysen nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Enthesitis

Für den Endpunkt Enthesitis werden 2 Operationalisierungen (LEI und SPARCC Enthesitis Index) herangezogen. Der LEI wurde für die Indikation Psoriasis Arthritis entwickelt [15] und der SPARCC Enthesitis Index für die Indikation Spondyloarthritis [16]. Die Beurteilung des Endpunkts Enthesitis erfolgt in der vorliegenden Nutzenbewertung daher zwar in Gesamtschau der Operationalisierungen zu beiden Endpunkten, jedoch primär auf Basis des LEI.

Daktylitis

Für den Endpunkt Daktylitis legt der pU im Nachgang zur mündlichen Anhörung Responderanalysen basierend auf der gesamten Teilpopulation vor. Allerdings gehen wenige Patientinnen und Patienten mit ihren tatsächlich beobachteten Werten in die Auswertungen ein. Zu Woche 52 lag der Anteil an Patientinnen und Patienten, deren Werte mittels Non-Responder-Imputation (NRI) ersetzt werden, bei ca. 60 %. Gründe für den hohen Anteil ersetzter Werte führt der pU keine an.

Es ist dabei unklar, bei wie vielen Patientinnen und Patienten die fehlenden Werte auf eine Protokolländerung zur Erhebung des LDI zurückzuführen sind. Gemäß Originalprotokoll (28.11.2018) war die Erhebung des LDI unabhängig von einer bestehenden Symptomatik zu Baseline geplant. Mit Protokoll Amendment 1 (10.01.2020) wurde der LDI nur bei Patientinnen und Patienten mit LDI > 0 zu Baseline erfasst. Diese Einschränkung wurde mit Protokoll Amendment 2 (22.02.2021) wieder zurückgenommen.

Die nachgereichten Auswertungen zum LDI sind daher nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Remission (DAPSA \leq 4)

Der DAPSA ist ein validierter Summenscore zur Beurteilung der Krankheitsaktivität mit Fokus auf die Manifestation der peripheren Arthritis bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis [17,18]. Er setzt sich aus den Komponenten patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PGA-Arthritis), Arthritis-Schmerz (PtAAP), TJC68, SJC66 und dem Entzündungsmarker hochsensitives C-reaktives Protein (hs-CRP) zusammen.

Der DAPSA ist eine bei 0 beginnende und nach oben offene Skala, wobei höhere Werte eine schwerere Krankheitsaktivität widerspiegeln. Ein Wert \leq 4 bedeutet eine Remission [19].

Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PGA-PsA VAS)

Die PGA-PsA VAS ist ein Selbsterhebungsinstrument zur Einschätzung der aktuellen globalen Krankheitsaktivität der Psoriasis-Arthritis [20,21]. Die Patientin bzw. der Patient beurteilt auf einer Skala von 0 (sehr gut, keine Symptome) bis 100 (sehr schlecht, starke Symptome), wie gut diese bzw. dieser sich am Tag der Erfassung unter Berücksichtigung aller Krankheitsmanifestationen der Psoriasis-Arthritis und deren Auswirkungen fühlt.

Im Dossier stellt der pU mit der PGA-Arthritis VAS eine zusätzliche Operationalisierung der patientenberichteten globalen Krankheitsaktivität dar [22,23]. Die PGA-Arthritis VAS wurde für die rheumatoide Arthritis entwickelt und erfasst die Krankheitsaktivität ausschließlich für die Arthritis und damit nur eine Komponente des Krankheitsbildes Psoriasis-Arthritis.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die PGA-PsA VAS eingeschlossen, da dieses Instrument für die Psoriasis-Arthritis entwickelt wurde. Es werden vom pU post-hoc-spezifizierte Auswertungen zur Verbesserung der PGA-PsA VAS um \geq 15 Punkte herangezogen. Da das Responsekriterium genau 15 % der Skalenspannweite entspricht, kann es gemäß der Allgemeinen Methoden des Instituts [24] berücksichtigt werden.

Beeinträchtigung durch die Erkrankung (PsAID-12)

Der PsAID-12 ist ein Selbsterhebungsinstrument zur Ermittlung der Beeinträchtigung durch die Erkrankung. Er umfasst 12 Fragen zu den folgenden Items: Schmerz, Müdigkeit / Erschöpfung, Probleme mit der Haut, Arbeit und / oder Freizeitaktivitäten, Funktionsfähigkeit, Unbehagen, Schlafstörung, Krankheitsbewältigung, Besorgnis, Angst und Unsicherheit, Verlegenheit und / oder Scham, soziale Teilhabe und Depression [25]. Jede Frage wird auf einer Numerical Rating Scale (NRS) von 0 (bester Zustand) bis 10 (schlechtester Zustand) beantwortet. Für die Berechnung des PsAID-12 Scores werden die Krankheitsdomänen gewichtet und anschließend gemittelt. Der PsAID-12 Gesamtscore sowie die Scores der Einzeldomänen kann Werte von 0 bis 10 annehmen, wobei höhere Werte einen schlechteren Zustand bedeuten. Der PsAID-12 erfasst die Beeinträchtigung innerhalb der letzten Woche.

Der pU legt zum Gesamtscore sowie zu den Einzelitems jeweils Auswertungen zur Verbesserung um ≥ 3 Punkte vor.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Verbesserung des Gesamtscores um ≥ 3 Punkte herangezogen. Da das Responsekriterium präspezifiziert war und mindestens 15 % der Skalenspannweite entspricht, können die vorgelegten Auswertungen gemäß den Allgemeinen Methoden des Instituts [24] berücksichtigt werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PsAQoL)

Der PsAQoL ist ein Selbsterhebungsinstrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis [26]. Er besteht aus 20 Fragen, die jeweils mit ja (1) oder nein (0) beantwortet werden. Der Fragebogen fragt den Zustand „im Moment“ ab. Daraus ergibt sich ein Gesamtscore von 0 bis 20, wobei höhere Werte einen schlechteren Zustand anzeigen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Verbesserung des PsAQoL um ≥ 3 Punkte herangezogen. Die Auswertung wurde post hoc spezifiziert. Da das Responsekriterium genau 15 % der Skalenspannweite entspricht, kann es gemäß den Allgemeinen Methoden des Instituts [24] berücksichtigt werden.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs lag im Dossier ausschließlich die Operationalisierung UEs, die zum Studienabbruch führten, vor. Mit der Stellungnahme hat der pU Ergebnisse zur Gesamtrate der UEs, die zum Therapieabbruch führten, nachgereicht. Für die Nutzenbewertung werden UEs, die zum Therapieabbruch führten, herangezogen.

Auswertungen auf SOC- und PT-Ebene gemäß MedDRA sind jedoch lediglich für die Operationalisierung UEs, die zum Studienabbruch führten, verfügbar. Insgesamt traten nur wenige Ereignisse (3 Ereignisse unter Bimekizumab und 0 unter Adalimumab) auf, die zu einem Abbruch der Therapie, nicht aber zu einem Abbruch der Studie führten. Daher werden im vorliegenden Fall die Ergebnisse auf SOC- und PT-Ebene operationalisiert als UEs, die zum Studienabbruch führten, ersatzweise herangezogen.

2.5 Verzerrungspotenzial

Tabelle 5 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 5: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab

Studie	Endpunkte																								
	Studienebene	Gesamtmortalität ^a	Minimale Krankheitsaktivität (MDA)	Remission (DAPSA ≤ 4)	Anzahl geschwollener Gelenke (SJC66)	Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke (TJC68)	Enthesitis (SPARCC Enthesitis Index)	Enthesitis (LEI)	Daktylitis (LDI)	Axiale Beteiligung (BASDAI)	Hautsymptomatik (PASI)	Beteiligung der Fingernägel (mNAPSI)	Arthritis-Schmerz (PtAAP-VAS)	Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PGA-PsA-VAS)	Beeinträchtigung durch die Erkrankung (PsAID-12)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	Fatigue (FACIT-Fatigue)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (PsAQoL)	SUEs ^b	Abbruch wegen UEs	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)	Pilzinfektionen (HLGT, UEs)	Weitere spezifische UEs ^c
BE OPTIMAL	N	N	N	N	N	N	- ^d	N	- ^d	H ^e	- ^d	- ^d	N	N	H ^e	N	N	H ^e	H ^f	N	N	N	N	N	-

a. operationalisiert als UEs, die zum Tod führten
 b. ohne Berücksichtigung folgender PTs, die vom pU in Modul 4 C als erkrankungsbezogene Ereignisse definiert wurden: Psoriasis guttata, Psoriasis der Nägel, Psoriasis, Psoriasis pustulosa, Arthralgie, muskuloskeletale Steifigkeit, Psoriasis athropathica sowie Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems
 c. Es wurden keine weiteren spezifischen UEs ausgewählt.
 d. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4 des vorliegenden Addendums
 e. insgesamt hoher Anteil an Patientinnen und Patienten, die entweder aufgrund einer Einschränkung der Studienpopulation nicht in Analyse eingehen oder deren Werte mittels NRI ersetzt werden.
 f. hoher Anteil an mittels NRI ersetzter fehlender Werte (> 10 %)

BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; DAPSA: Disease Activity in Psoriatic Arthritis; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; H: hoch; HLGT: High Level Group Term; LDI: Leeds Daktylitis Index; LEI: Leeds Enthesitis Index; MDA: Minimale Krankheitsaktivität; mNAPSI: modified Nail Psoriasis Severity Index; N: niedrig; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; NRI: Non-Responder Imputation; PGA-PsA: Patient’s Global Assessment of Psoriasis-Arthritis; PsAID-12: 12-item Psoriatic Arthritis Impact of Disease, PsAQoL: Psoriatic Arthritis Quality of Life; PtAAP: Patient’s Assessment of Arthritis Pain; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form 36; SJC: Swollen Joint Count; SOC: Systemorganklasse; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TJC: Tender Joint Count; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse in der Studie BE OPTIMAL ist je nach Endpunkt unterschiedlich. Für die Endpunkte Gesamtmortalität, MDA, Remission (DAPSA \leq 4), Anzahl geschwollener (SJC66), Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke (TJC68), Enthesitis (LEI), Arthritis-Schmerz (PtAAP-VAS), patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PGA-PsA-VAS) Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (PsAQoL) wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse als niedrig bewertet. Auch für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse jeweils als niedrig bewertet.

Für die Ergebnisse der Endpunkte axiale Beteiligung (BASDAI), Beeinträchtigung durch die Erkrankung (PsAID-12), Fatigue (FACIT-Fatigue) sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Für Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36) ist das hohe Verzerrungspotenzial auf einen hohen Anteil (> 10 %) an mittels NRI ersetzter fehlender Werte zurückzuführen. Das hohe Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte axiale Beteiligung (BASDAI), Fatigue (FACIT-Fatigue) und Beeinträchtigung durch die Erkrankung (PsAID-12) begründet sich damit, dass die Auswertungen wie in Abschnitt 2.4 beschrieben auf einer eingeschränkten Studienpopulation beruhen, weshalb ein hoher Anteil an Patientinnen und Patienten gar nicht in die Auswertung einging, und gleichzeitig für einige Patientinnen und Patienten Werte mittels NRI ersetzt wurden.

2.6 Ergebnisse

Tabelle 6 und Tabelle 7 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Bimekizumab mit Adalimumab bei bDMARD-naiven Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, zusammen. Die Daten aus dem Dossier und dem Stellungnahmeverfahren des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabellen zu häufigen UEs, SUEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang A dargestellt.

Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Bimekizumab		Adalimumab		Bimekizumab vs. Adalimumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
BE OPTIMAL					
Mortalität					
Gesamtmortalität ^b	339	0 (0)	108	0 (0)	–
Morbidität^c					
minimale Krankheitsaktivität (MDA) ^d	339	181 (53,4)	108	59 (54,6)	1,00 [0,82; 1,22]; 0,975
Remission (DAPSA ≤ 4) ^e	339	78 (23,0)	108	32 (29,6)	0,79 [0,56; 1,12]; 0,189
druckschmerz-empfindliche Gelenke (TJC68 ≤ 1)	339	157 (46,3)	108	52 (48,1)	0,97 [0,78; 1,22]; 0,825
geschwollene Gelenke (SJC66 ≤ 1)	339	241 (71,1)	108	72 (66,7)	1,09 [0,95; 1,26]; 0,227
Enthesitis (SPARCC Enthesitis Index = 0)			keine geeigneten Daten		
Daktylitis (LDI = 0)			keine geeigneten Daten		
axiale Beteiligung (BASDAI; Verbesserung um ≥ 1,5 Punkte) ^f	243	175 (72,0)	83	60 (72,3)	1,00 [0,86; 1,17]; 0,984
Hautsymptomatik (PASI)			keine geeigneten Daten		
Beteiligung der Fingernägel (mNAPSI)			keine geeigneten Daten		
Arthritis-Schmerz (PtAAP VAS, Verbesserung um ≥ 15 Punkte) ^g	339	215 (63,4)	108	69 (63,9)	1,00 [0,85; 1,18]; 0,992
Krankheitsaktivität (PGA-PsA VAS, Verbesserung um ≥ 15 Punkte) ^g	339	228 (67,3)	108	72 (66,7)	1,02 [0,88; 1,19]; 0,811
Beeinträchtigung durch die Erkrankung (PsAID-12, Verbesserung um ≥ 3 Punkte) ^h	230	113 (49,1)	86	42 (48,8)	1,02 [0,79; 1,32]; 0,864
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Verbesserung um ≥ 15 Punkte) ⁱ	339	158 (46,6)	108	54 (50,0)	0,95 [0,76; 1,18]; 0,642
Fatigue (FACIT-Fatigue, Verbesserung um ≥ 7,8 Punkte) ^j	246	110 (44,7)	91	35 (38,5)	1,17 [0,87; 1,57]; 0,302
Gesundheitsbezogene Lebensqualität^c					
SF-36					
psychischer Summenscore (MCS, Verbesserung um ≥ 9,6 Punkte [15 %]) ^k	339	29 (8,6)	108	11 (10,2)	0,84 [0,43; 1,62]; 0,604
körperlicher Summenscore (PCS, Verbesserung um ≥ 9,4 Punkte [15 %]) ^l	339	105 (31,0)	108	42 (38,9)	0,82 [0,62; 1,08]; 0,152
PsAQoL (Verbesserung um ≥ 3 Punkte) ^m	339	128 (37,8)	108	46 (42,6)	0,89 [0,69; 1,15]; 0,384

Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Bimekizumab		Adalimumab		Bimekizumab vs. Adalimumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
Nebenwirkungen					
UEs ⁿ	339	284 (83,8)	108	83 (76,9)	
SUEs ⁿ	339	22 (6,5)	108	8 (7,4)	0,87 [0,40; 1,89]; 0,721
Abbruch wegen UEs ^o	339	12 (3,5)	108	6 (5,6)	0,61 [0,24; 1,59]; 0,311
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)	339	184 (54,3)	108	43 (39,8)	1,36 [1,06; 1,75]; 0,017
Pilzinfektionen (HLGT, UEs)	339	44 (13,0)	108	2 (1,9)	7,01 [1,73; 28,43]; 0,006
<p>a. Effektschätzung und p-Wert aus einer logistischen Regression, stratifiziert nach Region; für Morbiditätsendpunkte und Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zusätzlich adjustiert für den Wert zu Studienbeginn</p> <p>b. operationalisiert als UEs, die zum Tod führten</p> <p>c. Fehlende Werte wurden mittels Non-Responder Imputation ersetzt.</p> <p>d. Für die Einstufung als MDA-Responder müssen 5 der folgenden 7 Kriterien erfüllt sein: TJC68 ≤ 1; SJC66 ≤ 1; PASI ≤ 1 (für Patientinnen und Patienten mit BSA ≥ 3 zu Baseline) oder BSA ≤ 3, PtAAP VAS ≤ 15; PGA-PsA VAS ≤ 20, HAQ-DI ≤ 0,5 und LEI ≤ 1</p> <p>e. Die Skala des DAPSA beginnt bei 0 und ist nach oben hin offen. Ein höherer Wert spiegelt eine höhere Krankheitsaktivität wider. Eine Remission liegt vor, wenn die Patientin bzw. der Patient einen DAPSA ≤ 4 erreicht</p> <p>f. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme des Scores um ≥ 1,5 Punkte zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 10. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik. Auswertung bezieht sich auf Patientinnen und Patienten mit einem BASDAI ≥ 4 zu Studienbeginn</p> <p>g. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 im Vergleich zum Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.</p> <p>h. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme des Scores um ≥ 3 Punkte zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 10. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik. Auswertung bezieht sich auf Patientinnen und Patienten mit einem PsAID-12 ≥ 3 zu Studienbeginn</p> <p>i. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 100. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik.</p> <p>j. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Zunahme des Scores um ≥ 7,8 Punkte zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 52. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik. Auswertung bezieht sich auf Patientinnen und Patienten mit einem FACIT-F ≤ 44,2 zu Studienbeginn</p> <p>k. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung: Zunahme des MCS-Scores um ≥ 9,6 Punkte zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn (entspricht 15 % der Skalenspannweite; normierte Skala mit einem Minimum von ca. 6 und einem Maximum von ca. 70)</p>					

Tabelle 6: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Zeitpunkt	Bimekizumab		Adalimumab		Bimekizumab vs. Adalimumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
<p>l. Anteil der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung: Zunahme des PCS-Scores um $\geq 9,4$ Punkte zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn (entspricht 15 % der Skalenspannweite; normierte Skala mit einem Minimum von ca. 7 und einem Maximum von ca. 70)</p> <p>m. Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Abnahme des Scores um ≥ 3 Punkte zu Woche 52 im Vergleich zu Studienbeginn bei einer Skalenspannweite von 0 bis 20. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten eine Verbesserung der Symptomatik</p> <p>n. ohne Berücksichtigung folgender PTs, die vom pU in Modul 4 C als erkrankungsbezogene Ereignisse definiert wurden: Psoriasis guttata, Psoriasis der Nägel, Psoriasis, Psoriasis pustulosa, Arthralgie, Muskuloskeletale Steifigkeit, Psoriasis athropathica sowie Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems</p> <p>o. operationalisiert als UEs, die zum Therapieabbruch führten</p> <p>BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BSA: BSA: Body Surface Area; DAPSA: Disease Activity in Psoriatic Arthritis; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HLG: High Level Group Term; KI: Konfidenzintervall; LDI: Leeds Daktylitis Index; MCS: Mental Component Score; MDA: Minimale Krankheitsaktivität; mNAPSI: modifizierter Nagelpsoriasis-Schweregrad-Index; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRI: Non-Responder Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PGA-PsA: Patient's Global Assessment of Arthritis; PsAID-12: Psoriatic Arthritis Impact of Disease-12; PsAQoL: Psoriatic Arthritis Quality of Life; PtAAP: Patient's Assessment of Arthritis Pain; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form 36-Item Health Survey; SJC66: Swollen Joint Counts; SOC: System Organ Class; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TJC68: Tender Joint Counts; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Tabelle 7: Ergebnisse (Morbidity, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab

Studie Endpunktkategorie	Bimekizumab			Adalimumab			Bimekizumab vs. Adalimumab
	Endpunkt	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Mittlere Änderung zu Woche 52 MW ^b (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	
BE OPTIMAL							
Morbidity							
Enthesitis (LEI) ^c	k. A.	0,80 (1,4)	-0,34 (0,1)	k. A.	0,51 (1,2)	-0,23 (0,1)	-0,11 [-0,31; 0,09]; 0,280
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) ^d	k. A.	0,81 (0,60)	-0,34 (0,03)	k. A.	0,88 (0,54)	-0,41 (0,05)	0,07 [-0,03; 0,17]; 0,194
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. MMRM-Auswertung</p> <p>c. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 6).</p> <p>d. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention (Skalenspannweite 0 bis 3).</p> <p>HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire - Disability Index; LEI: Leeds Enthesitis Index; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>							

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für die Endpunkte axiale Beteiligung (BASDAI), Beeinträchtigung durch die Erkrankung (PsAID-12), Fatigue (FACIT-F) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für die übrigen Endpunkte, für die geeignete Auswertungen vorliegen, sind maximal Hinweise ableitbar.

Mortality

Gesamtmortality

In der Studie BE OPTIMAL verstarben keine Patientinnen oder Patienten. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Minimale Krankheitsaktivität (MDA)

Für den Endpunkt MDA werden Responderanalysen herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Bimekizumab und Adalimumab. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Remission (DAPSA \leq 4)

Für den Endpunkt Remission (DAPSA \leq 4) werden Responderanalysen herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Bimekizumab und Adalimumab. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Druckschmerzempfindliche Gelenke (TJC68 \leq 1)

Für den Endpunkt TJC68 werden Responderanalysen herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Geschwollene Gelenke (SJC66 \leq 1)

Für den Endpunkt SJC66 werden Responderanalysen herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Enthesitis

Die Enthesitis wird operationalisiert über den LEI und SPARCC Enthesitis Index. Die Bewertung erfolgt dabei primär auf Basis des LEI.

Für Enthesitis, erhoben mittels LEI, wird die mittlere Änderung zu Woche 52 herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Bimekizumab und Adalimumab. Für Enthesitis, erhoben über den SPARCC Enthesitis Index, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich insgesamt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Axiale Beteiligung (BASDAI)

Für den Endpunkt axiale Beteiligung (BASDAI) werden Responderanalysen herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Bimekizumab und Adalimumab. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Arthritis-Schmerz (PtAAP VAS)

Für den Endpunkt Arthritis-Schmerz (PtAAP VAS) werden Responderanalysen herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Bimekizumab und Adalimumab. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PGA-PsA VAS)

Für den Endpunkt patientenberichtete globale Krankheitsaktivität (PGA-PsA VAS) werden Responderanalysen herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Bimekizumab und Adalimumab. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Beeinträchtigung durch die Erkrankung (PsAID-12)

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch die Erkrankung (PsAID-12) werden Responderanalysen herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Bimekizumab und Adalimumab. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) werden Responderanalysen herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Bimekizumab und Adalimumab. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)

Für den Endpunkt körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI) wird die mittlere Änderung zu Woche 52 herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Bimekizumab und Adalimumab. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fatigue (FACIT-Fatigue)

Für den Endpunkt Fatigue (FACIT-Fatigue) werden Responderanalysen herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Bimekizumab und Adalimumab. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Weitere Morbiditätspunkte

Für die Endpunkte Daktylitis (LDI), Hautsymptomatik (PASI) und Beteiligung der Fingernägel (mNAPSI) liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

SF-36

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über den SF-36, werden Responderanalysen herangezogen. Es zeigt sich weder für den psychischen noch für den körperlichen Summenscore ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Bimekizumab und Adalimumab. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

PsAQoL

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben über den PsAQoL, werden Responderanalysen herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Bimekizumab und Adalimumab. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Gesamtraten SUEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bimekizumab gegenüber Adalimumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dieser Unterschied ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Pilzinfektionen (HLGT, UE)

Für den Endpunkt Pilzinfektionen (HLGT, UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab. Es ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab.

2.6.1 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die folgenden Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 45 Jahre vs. ≥ 45 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)

Ein geeignetes Merkmal für die Krankheitsschwere liegt nicht vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Subgruppenergebnisse, bei denen sich das Ausmaß zwischen den Subgruppen nicht unterscheidet, werden nicht dargestellt.

Aus den Angaben des pU im Dossier ist nicht ersichtlich, welches Effektmaß zur Berechnung der Subgruppenanalysen verwendet wurde. Für die Nutzenbewertung wurden daher eigene Berechnungen basierend auf dem relativen Risiko zur Prüfung der Ergebnisse des pU durchgeführt.

Eine statistisch signifikante Interaktion zeigt sich für keinen der eingeschlossenen Endpunkte. Die Darstellung von Subgruppenergebnissen entfällt daher.

2.7 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzen

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [24].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.7.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.6 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Bimekizumab vs. Adalimumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Bimekizumab vs. Adalimumab Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung im Studienverlauf Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
minimale Krankheitsaktivität (MDA)	53,4 % vs. 54,6 % RR: 1,00 [0,82; 1,22]; p = 0,975	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Remission (DAPSA ≤ 4)	23,0 % vs. 29,6 % RR: 0,79 [0,56; 1,12]; p = 0,189	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
druckschmerzempfindliche Gelenke (TJC68 ≤ 1)	46,3 % vs. 48,1 % RR: 0,97 [0,78; 1,22]; p = 0,825	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
geschwollene Gelenke (SJC66 ≤ 1)	71,1 % vs. 66,7 % RR: 1,09 [0,95; 1,26]; p = 0,227	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Enthesitis (LEI)	–0,34 vs. –0,23 MD: –0,11 [–0,31; 0,09]; p = 0,280	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Daktylitis (LDI = 0)	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
axiale Beteiligung (BASDAI; Verbesserung um ≥ 1,5 Punkte)	72,0 % vs. 72,3 % RR: 1,00 [0,86; 1,17]; p = 0,984	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Hautsymptomatik (PASI)	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Beteiligung der Fingernägel (mNAPSI)	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Arthritis-Schmerz (PtAAP VAS, Verbesserung um ≥ 15 Punkte)	63,4 % vs. 63,9 % RR: 1,00 [0,85; 1,18]; p = 0,992	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Krankheitsaktivität (PGA-PsA VAS, Verbesserung um ≥ 15 Punkte)	67,3 % vs. 66,7 % RR: 1,02 [0,88; 1,19]; p = 0,811	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Beeinträchtigung durch die Erkrankung (PsAID-12, Verbesserung um ≥ 3 Punkte)	49,1 % vs. 48,8 % RR: 1,02 [0,79; 1,32]; p = 0,864	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Bimekizumab vs. Adalimumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Bimekizumab vs. Adalimumab Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung im Studienverlauf Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Verbesserung um ≥ 15 Punkte)	46,6 % vs. 50,0 % RR: 0,95 [0,76; 1,18]; p = 0,642	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI)	-0,34 vs. -0,41 MD: -0,07 [-0,03; 0,17]; p = 0,194	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Fatigue (FACIT-Fatigue, Verbesserung um ≥ 7,8 Punkte)	44,7 % vs. 38,5 % RR: 1,17 [0,87; 1,57]; p = 0,302	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
SF-36 psychischer Summenscore (MCS, Verbesserung um ≥ 9,6 Punkte)	8,6 % vs. 10,2 % RR: 0,84 [0,43; 1,62]; p = 0,604	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperlicher Summenscore (PCS, Verbesserung um ≥ 9,4 Punkte)	31,0 % vs. 38,9 % RR: 0,82 [0,62; 1,08]; p = 0,152	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
PsAQoL (Verbesserung um ≥ 3 Punkte)	37,8 % vs. 42,6 % RR: 0,89 [0,69; 1,15]; P = 0,384	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)	6,5 % vs. 7,4 % RR: 0,87 [0,40; 1,89]; p = 0,721	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	3,5 % vs. 5,6 % RR: 0,61 [0,24; 1,59]; p = 0,311	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)	54,3 % vs. 39,8 % RR: 1,36 [1,06; 1,75]; RR: 0,74 [0,57; 0,94] ^c ; p = 0,017	höherer / geringerer Schaden nicht belegt ^d
Pilzinfektionen (HLGT, UEs)	13,0 % vs. 1,9 % RR: 7,01 [1,73; 28,43] RR: 0,14 [0,04; 0,58] ^c ; p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen Klo < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Bimekizumab vs. Adalimumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Bimekizumab vs. Adalimumab Ereignisanteil (%) bzw. mittlere Änderung im Studienverlauf Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie und der Skala der Zielgröße mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>d. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; DAPSA: Disease Activity in Psoriatic Arthritis; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire - Disability Index; HLG: High Level Group Term; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; LDI: Leeds Daktylitis Index; LEI: Leeds Enthesitis Index; MCS: Mental Component Score; MD: Mittelwertdifferenz; MDA: Minimale Krankheitsaktivität; mNAPSI: modifizierter Nagelpsoriasis-Schweregrad-Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Score; PGA-PsA: Patient's Global Assessment of Arthritis; PsAID-12: Psoriatic Arthritis Impact of Disease-12; PsAQoL: Psoriatic Arthritis Quality of Life; PtAAP: Patient's Assessment of Arthritis Pain; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form 36-Item Health Survey; SJC66: Swollen Joint Counts; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TJC68: Tender Joint Counts; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.7.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 9 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 9: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab

Positive Effekte	Negative Effekte
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pilzinfektionen (HLGT, UE): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Für die Endpunkte Daktylitis (LDI), Hautbeteiligung (PASI) und Beteiligung der Fingernägel (mNAPSI) liegen keine geeigneten Daten vor.	
HLGT: High Level Group Term; mNAPSI: modifizierter Nagelpsoriasis-Schweregrad-Index; LDI: Leeds Daktylitis Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau ergibt sich für Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab für den Endpunkt Pilzinfektionen (HLGT, UE) ein Hinweis auf einen höheren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß. Positive Effekte zeigen sich keine. Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen

haben, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.8 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten führen dazu, dass die vom pU vorgelegte Teilpopulation der Studie BE OPTIMAL für Fragestellung 1 (bDMARD-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben) der Nutzenbewertung herangezogen werden kann. Allerdings ändert sich hierdurch nicht die Aussage zum Zusatznutzen von Bimekizumab aus der Dossierbewertung A23-60 für Fragestellung 1.

Für Fragestellung 2 (Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben) ergibt sich keine Änderung im Vergleich zur Dossierbewertung A23-60.

Die nachfolgende Tabelle 10 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Bimekizumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A23-60 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 10: Bimekizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bimekizumab (Psoriasis-Arthritis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 10.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a23-60_bimekizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. UCB Pharma. Bimekizumab (Bimzelx); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 21.11.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/970/#dossier>.
3. UCB Pharma. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1637: Bimekizumab (Psoriasis-Arthritis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/970/#stellungennahmen> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. UCB Pharma. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Active-Reference (Adalimumab) Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bimekizumab in the Treatment of Study Participants with Active Psoriatic Arthritis; study NCT03895203; Zusatzanalysen im Nachgang zur mündlichen Anhörung [unveröffentlicht]. 2023.
5. Abbvie. HUMIRA (adalimumab) injection, for subcutaneous use [online]. 2021 [Zugriff: 21.08.2023]. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/125057s417lbl.pdf.
6. Coates LC, Corp N, van der Windt DA et al. GRAPPA Treatment Recommendations: 2021 Update. J Rheumatol 2022. <https://dx.doi.org/10.3899/jrheum.211331>.
7. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. Ann Rheum Dis 2020; 79(6): 700-712. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217159>.
8. UCB. Bimzelx 160 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen [online]. 2023 [Zugriff: 03.07.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
9. UCB Biopharma. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Active-Reference (Adalimumab) Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bimekizumab in the Treatment of Study Participants with Active Psoriatic Arthritis; study NCT03895203 [unveröffentlicht]. 2022.

10. UCB Biopharma. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Active-Reference Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Study Participants with Active Psoriatic Arthritis; study NCT03895203; Interim Report Week 24 [unveröffentlicht]. 2022.
11. UCB Pharma. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Active-Reference (Adalimumab) Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bimekizumab in the Treatment of Study Participants with Active Psoriatic Arthritis; study NCT03895203; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2023.
12. UCB Biopharma. A Study to Test the Efficacy and Safety of Bimekizumab in the Treatment of Subjects With Active Psoriatic Arthritis (BE OPTIMAL) [online]. 2023 [Zugriff: 17.04.2023]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03895203>.
13. UCB Biopharma. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Active Reference (Adalimumab) Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bimekizumab in the Treatment of Subject With Active Psoriatic Arthritis [online]. [Zugriff: 17.04.2023]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002322-20>.
14. McInnes IB, Asahina A, Coates LC et al. Bimekizumab in patients with psoriatic arthritis, naive to biologic treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE OPTIMAL). Lancet 2022. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02302-9](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02302-9).
15. Healy PJ, Helliwell PS. Measuring clinical enthesitis in psoriatic arthritis: assessment of existing measures and development of an instrument specific to psoriatic arthritis. Arthritis Rheum 2008; 59(5): 686-691. <https://dx.doi.org/10.1002/art.23568>.
16. Maksymowych WP, Mallon C, Morrow S et al. Development and validation of the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Enthesitis Index. Ann Rheum Dis 2009; 68(6): 948-953. <https://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.084244>.
17. Schoels M, Aletaha D, Funovits J et al. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2010; 69(8): 1441-1447. <https://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.122259>.
18. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Disease activity states of the DAPSA, a psoriatic arthritis specific instrument, are valid against functional status and structural progression. Ann Rheum Dis 2017; 76(2): 418-421. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209511>.
19. Schoels MM, Aletaha D, Smolen JS. Defining remission and treatment success using the DAPSA score: response to letter by Helliwell and Coates. Ann Rheum Dis 2015; 74(12): e67. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208521>.
20. Coates LC, Fransen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. Ann Rheum Dis 2010; 69(1): 48-53. <https://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.102053>.

21. Fransen J, Antoni C, Mease PJ et al. Performance of response criteria for assessing peripheral arthritis in patients with psoriatic arthritis: analysis of data from randomised controlled trials of two tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(10): 1373-1378. <https://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.051706>.
22. Lati C, Guthrie LC, Ward MM. Comparison of the construct validity and sensitivity to change of the visual analog scale and a modified rating scale as measures of patient global assessment in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2010; 37(4): 717-722. <https://dx.doi.org/10.3899/jrheum.090764>.
23. Nikiphorou E, Radner H, Chatzidionysiou K et al. Patient global assessment in measuring disease activity in rheumatoid arthritis: a review of the literature. *Arthritis Res Ther* 2016; 18(1): 251. <https://dx.doi.org/10.1186/s13075-016-1151-6>.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
25. Gossec L, de Wit M, Kiltz U et al. A patient-derived and patient-reported outcome measure for assessing psoriatic arthritis: elaboration and preliminary validation of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) questionnaire, a 13-country EULAR initiative. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(6): 1012-1019. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205207>.
26. McKenna SP, Doward LC, Whalley D et al. Development of the PsAQoL: a quality of life instrument specific to psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(2): 162-169. <https://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.006296>.

Anhang A Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 11: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Bimekizumab N = 339	Adalimumab N = 108
BE OPTIMAL		
Gesamtrate UEs	287 (84,7)	85 (78,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	34 (10,0)	16 (14,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	30 (8,8)	8 (7,4)
Schmerzen im Oropharynx	10 (2,9)	2 (1,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	55 (16,2)	16 (14,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	25 (7,4)	4 (3,7)
Leukopenie	11 (3,2)	3 (2,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	71 (20,9)	14 (13,0)
Diarrhö	19 (5,6)	4 (3,7)
Übelkeit	13 (3,8)	6 (5,6)
Erkrankungen des Nervensystems	40 (11,8)	14 (13,0)
Kopfschmerzen	22 (6,5)	5 (4,6)
Gefäßerkrankungen	21 (6,2)	6 (5,6)
Hypertonie	15 (4,4)	5 (4,6)
Herzerkrankungen	10 (2,9)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	184 (54,3)	43 (39,8)
Bronchitis	10 (2,9)	2 (1,9)
Harnwegsinfektion	22 (6,5)	4 (3,7)
Infektion der oberen Atemwege	34 (10,0)	7 (6,5)
Nasopharyngitis	42 (12,4)	6 (5,6)
Orale Candidose	17 (5,0)	1 (0,9)
Pharyngitis	19 (5,6)	3 (2,8)
Leber- und Gallenerkrankungen	14 (4,1)	2 (1,9)
Psychiatrische Erkrankungen	14 (4,1)	4 (3,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	64 (18,9)	22 (20,4)
Arthralgie	14 (4,1)	3 (2,8)
Rückenschmerzen	18 (5,3)	5 (4,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	28 (8,3)	10 (9,3)
Untersuchungen	48 (14,2)	21 (19,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	40 (11,8)	10 (9,3)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 C übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 12: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Bimekizumab N = 339	Adalimumab N = 108
SOC^b		
PT^b		
BE OPTIMAL		
Gesamtrate SUEs^c	22 (6,5)	8 (7,4)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und bei $\geq 1\%$ der Patientinnen und Patienten im Bimekizumabarm und bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten im Adalimumabarm aufgetreten sind.</p> <p>b. MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 C übernommen</p> <p>c. Auf SOC/PT-Ebene gemäß MedDRA erfüllten im Bimekizumabarm und im Adalimumabarm keine SOCs und PTs das Kriterium für die Darstellung.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 13: Abbruch wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Bimekizumab N = 339	Adalimumab N = 108
BE OPTIMAL		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	9 (2,7)	6 (5,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0)	2 (1,9)
Arzneimittelunverträglichkeit	0 (0)	1 (0,9)
Ermüdung	0 (0)	1 (0,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (0,6)	2 (1,9)
Ausschlag	0 (0)	1 (0,9)
Ausschlag makulo-papuloes	1 (0,3)	0 (0)
Psoriasis pustulosa	0 (0)	1 (0,9)
Toxischer Hautausschlag	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,3)	1 (0,9)
Leukopenie	1 (0,3)	0 (0)
Thrombozytopenie	0 (0)	1 (0,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (0,6)	0 (0)
Arthritis bakteriell	1 (0,3)	0 (0)
Hautinfektion mit Staphylokokken	1 (0,3)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,3)	1 (0,9)
Arzneimittelbedingter Leberschaden	1 (0,3)	0 (0)
Nicht-alkoholische Steatohepatitis	0 (0)	1 (0,9)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,3)	0 (0)
Angst	1 (0,3)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0)	1 (0,9)
Psoriasis arthropathica	0 (0)	1 (0,9)
Untersuchungen	2 (0,6)	0 (0)
Bilirubin im Blut erhöht	1 (0,3)	0 (0)
Leberenzym erhöht	1 (0,3)	0 (0)
<p>a. operationalisiert als UEs, die zum Studienabbruch führten. Es traten nur wenige Ereignisse auf, die zum Abbruch der Therapie, aber nicht zum Abbruch der Studie führten (3 im Bimekizumab- und 0 im Adalimumabarm).</p> <p>b. MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 C übernommen</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		