

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bimekizumab (Bimzelx[®])

UCB Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 26.08.2021

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 4 |
| Abkürzungsverzeichnis | 5 |
| 1 Modul 1 – allgemeine Informationen | 7 |
| 1.1 Administrative Informationen | 8 |
| 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 9 |
| 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 10 |
| 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie | 11 |
| 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen | 13 |
| Teilanwendungsgebiet A – Ergebnisse | 13 |
| Teilanwendungsgebiet B – Ergebnisse | 21 |
| Teilanwendungsgebiet A – Ableitung des Zusatznutzens von Bimekizumab gegenüber der zVT | 29 |
| Teilanwendungsgebiet B – Ableitung des Zusatznutzens von Bimekizumab gegenüber der zVT | 33 |
| 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 38 |
| 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung | 42 |
| 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 44 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen | 8 |
| Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels | 8 |
| Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 9 |
| Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 10 |
| Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 10 |
| Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 11 |
| Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zum PASI in den Studien BE SURE (vs. Adalimumab) und BE RADIANT (vs. Secukinumab) – Teilanwendungsgebiet A..... | 14 |
| Tabelle 1-8: Zusammenfassung der weiteren Ergebnisse zur Morbidität in den Studien BE SURE (vs. Adalimumab) und BE RADIANT (vs. Secukinumab) – Teilanwendungsgebiet A..... | 16 |
| Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse zum DLQI in den Studien BE SURE (vs. Adalimumab) und BE RADIANT (vs. Secukinumab) – Teilanwendungsgebiet A..... | 17 |
| Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse zu den UE in den Studien BE SURE (vs. Adalimumab) und BE RADIANT (vs. Secukinumab) – Teilanwendungsgebiet A..... | 19 |
| Tabelle 1-11: Zusammenfassung der Ergebnisse zum PASI in den Studien BE SURE (vs. Adalimumab) und BE RADIANT (vs. Secukinumab) – Teilanwendungsgebiet B..... | 21 |
| Tabelle 1-12: Zusammenfassung der weiteren Ergebnisse zur Morbidität in den Studien BE SURE (vs. Adalimumab) und BE RADIANT (vs. Secukinumab) – Teilanwendungsgebiet B | 23 |
| Tabelle 1-13: Zusammenfassung der Ergebnisse zum DLQI in den Studien BE SURE (vs. Adalimumab) und BE RADIANT (vs. Secukinumab) – Teilanwendungsgebiet B..... | 25 |
| Tabelle 1-14: Zusammenfassung der Ergebnisse zu den UE in den Studien BE SURE (vs. Adalimumab) und BE RADIANT (vs. Secukinumab) – Teilanwendungsgebiet B..... | 26 |
| Tabelle 1-15: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 28 |
| Tabelle 1-16: Gesamtaussage zum medizinischen Zusatznutzen auf Endpunktebene – Teilanwendungsgebiet A..... | 29 |
| Tabelle 1-17: Gesamtaussage zum medizinischen Zusatznutzen auf Endpunktebene – Teilanwendungsgebiet B | 33 |
| Tabelle 1-18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 40 |
| Tabelle 1-19: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)..... | 41 |
| Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) | 42 |

Tabelle 1-21: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... 43

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| Abs. | Absatz |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung |
| ASK | Arzneistoffkatalog |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| bzw. | beziehungsweise |
| d. h. | das heißt |
| DLQI | Dermatologischer Lebensqualitäts-Fragebogen (Dermatology Life Quality Index) |
| EMA | Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency) |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | Gesetzliche Krankenversicherung |
| GM | German Modification |
| GmbH | Gesellschaft mit beschränkter Haftung |
| HR | Hazard Ratio |
| ICD | Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) |
| ID | Identifikationsnummer |
| IGA | Investigator's Global Assessment |
| IL | Interleukin |
| KI | Konfidenzintervall |
| LS-MWD | Least Square Mittelwertdifferenz |
| mg | Milligramm |
| mmol | Millimol |
| mNAPSI | modifizierter Nagelpsoriasis-Schweregrad-Index (modified Nail Psoriasis Severity Index) |
| N | Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen |
| NB | nicht berechenbar |
| n.d. | nicht durchgeführt |
| PASI | Psoriasis Area and Severity Index |
| PSD | Psoriasis-Tagebuch |
| PT | Preferred Term |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| PZN | Pharmazentralnummer |
| RR | Relatives Risiko |
| SOC | System Organ Class |
| SUE | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| TB | Tuberkulose |
| TNF α | Tumornekrosefaktor- α |
| TTE | Time-to-Event |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| VerfO | Verfahrensordnung |
| vs. | versus |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization) |
| z. B. | zum Beispiel |
| zVT | zweckmäßige Vergleichstherapie |

In diesem Modul wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet.

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

| | |
|--|---------------------------------------|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | UCB Pharma GmbH |
| Anschrift: | Alfred-Nobel-Str. 10 40789 Monheim |

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

| | |
|--|---|
| Name des pharmazeutischen Unternehmens: | UCB Pharma S.A. |
| Anschrift: | Allée de la Recherche 60 B-1070 Brüssel Belgien |

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|--|--|
| Wirkstoff: | Bimekizumab |
| Handelsname: | Bimzelx® |
| ATC-Code: | L04AC21 |
| Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer | 42441 |
| Pharmazentralnummer (PZN) | 17177470, 17177487, 17177493, 17177501 |
| ICD-10-GM-Code | L40.0, L40.8, L40.9 |
| Alpha-ID | L40.0: I126143, I109655, I28542, I28540, I28543, I28544, I28545, I28546, I28547, I28539, I28541 L40.8: I6178, I70555, I126147, I6174, I6176, I6177, I6179, I6175, I116346, I79279, I6172, I115836, I6173 L40.9: I21815, I21816, I21818, I21814, I21819, I21817 |

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|
| Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen. | 20.08.2021 | A-B |
| <ul style="list-style-type: none"> <u>Teilanwendungsgebiet A:</u> Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen. | | A |
| <ul style="list-style-type: none"> <u>Teilanwendungsgebiet B:</u> Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. | | B |
| a: Angabe „A“ bis „Z“. | | |

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|--|-------------------------------|
| Kein weiteres Anwendungsgebiet. | |

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b |
|------------------------|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen. | <u>Adalimumab</u> oder Guselkumab oder Ixekizumab oder <u>Secukinumab</u> |
| B | Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. | <u>Adalimumab</u> oder Brodalumab oder Guselkumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Risankizumab oder <u>Secukinumab</u> oder Ustekinumab |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein initiales Beratungsgespräch mit dem G-BA nach § 8 AM-NutzenV hat am 13. Juli 2017 in der Geschäftsstelle des G-BA in Berlin stattgefunden (Beratungsanforderung 2017-B-076). Im weiteren zeitlichen Verlauf erfolgte eine Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse durch den G-BA nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfo. Dies führte zu Änderungen der Definitionen der Teilanwendungsgebiete sowie der Wirkstoffe der zVT. In einem zweiten Beratungsgespräch am 1. Oktober 2020 (Beratungsanforderung 2020-B-203) hat der G-BA die in Tabelle 1-6 aufgeführten Teilanwendungsgebiete definiert und die entsprechende zVT benannt.

Für die vorliegenden Teilanwendungsgebiete wählt die UCB Pharma GmbH aus den vom G-BA genannten Wirkstoffen Adalimumab (TNF α -Inhibitor) und Secukinumab (IL-17A-Inhibitor) aus.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für das Teilanwendungsgebiet B werden in Ergänzung zur Zusatznutzenbewertung gegenüber der ausgewählten zVT Adalimumab und Secukinumab zusätzlich die Ergebnisse aus einer direkt vergleichenden Studie mit dem Wirkstoff Ustekinumab (IL-12/23-Inhibitor) dargestellt.

Präparate mit diesen drei unterschiedlichen Wirkmechanismen zählen zu den wichtigsten und etabliertesten Therapieoptionen in der Behandlung der Psoriasis.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Der **medizinische Nutzen** von Bimekizumab hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens für die Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten von der EMA festgestellt und bestätigt.

Zur Bewertung und Quantifizierung des **medizinischen Zusatznutzens** der Therapie mit Bimekizumab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen (Teilanwendungsgebiet A) bzw. die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Teilanwendungsgebiet B), werden Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit der randomisierten, doppelt-verblindeten Studien BE SURE (vs. Adalimumab) und BE RADIANT (vs. Secukinumab) herangezogen.

Für die Studie BE SURE werden die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten zu Woche 24, für die Studie BE RADIANT zu Woche 32 dargestellt. Dies erfüllt die Mindestanforderungen an die Studiendauer für chronische Erkrankungen (24 Wochen).

Zur Beurteilung der Langzeitwirksamkeit und -verträglichkeit von Bimekizumab werden für die Studie BE RADIANT zudem die Ergebnisse zu Woche 48 dargestellt.

Teilanwendungsgebiet A – Ergebnisse

Mortalität

Weder in der Studie BE SURE noch in der Studie BE RADIANT traten bei Patienten im Teilanwendungsgebiet A UE auf, die zum Tod führten (Tabelle 1-10).

Morbidität

Im Folgenden werden diejenigen Endpunkte zur Morbidität (Tabelle 1-7, Tabelle 1-8) dargestellt, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber mindestens einer Vergleichstherapie beobachtet wurde und für die zu mindestens einem Zeitpunkt ein Zusatznutzen bzw. ein geringerer Nutzen festgestellt werden konnte.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

PASI

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zum PASI in den Studien BE SURE (vs. Adalimumab) und BE RADIANT (vs. Secukinumab) – Teilanwendungsgebiet A

| Endpunkt/ Studie; Zeitpunkt | Bimekizumab n/N (%) | zVT n/N (%) | RR ^a bzw. HR ^a [95 %-KI] | p-Wert |
|--|------------------------|----------------|--|----------------|
| PASI 100 Ansprechen | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 26/45 (57,8) | 7/49 (14,3) | RR 0,25 [0,12; 0,52] | < 0,001 |
| BE RADIANT; Woche 32 | 45/58 (77,6) | 52/98 (53,1) | RR 0,71 [0,56; 0,90] | 0,007 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 43/58 (74,1) | 44/98 (44,9) | RR 0,63 [0,49; 0,83] | 0,001 |
| PASI 90 Ansprechen | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 39/45 (86,7) | 20/49 (40,8) | RR 0,45 [0,31; 0,65] | < 0,001 |
| BE RADIANT; Woche 32 | 49/58 (84,5) | 71/98 (72,4) | RR 0,89 [0,76; 1,05] | 0,188 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 51/58 (87,9) | 69/98 (70,4) | RR 0,83 [0,71; 0,97] | 0,033 |
| PASI 75 Ansprechen | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 42/45 (93,3) | 27/49 (55,1) | RR 0,58 [0,44; 0,76] | < 0,001 |
| BE RADIANT; Woche 32 | 56/58 (96,6) | 81/98 (82,7) | RR 0,87 [0,79; 0,96] | 0,021 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 52/58 (89,7) | 77/98 (78,6) | RR 0,90 [0,79; 1,02] | 0,153 |
| PASI < 2 | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 40/45 (88,9) | 22/49 (44,9) | RR 0,49 [0,35; 0,69] | < 0,001 |
| BE RADIANT; Woche 32 | 51/58 (87,9) | 70/98 (71,4) | RR 0,84 [0,72; 0,98] | 0,044 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 51/58 (87,9) | 72/98 (73,5) | RR 0,87 [0,75; 1,00] | 0,085 |
| Zeit bis zum ersten PASI 100 Ansprechen | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 32/45 (71,1) | 12/49 (24,5) | HR 0,24 [0,12; 0,47] | < 0,001 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 56/58 (96,6) | 76/98 (77,6) | HR 0,61 [0,43; 0,87] | 0,006 |
| Zeit bis zum ersten PASI 90 Ansprechen | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 42/45 (93,3) | 25/49 (51,0) | HR 0,23 [0,14; 0,39] | < 0,001 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 56/58 (96,6) | 91/98 (92,9) | HR 0,87 [0,61; 1,23] | 0,430 |
| Zeit bis zum ersten PASI 75 Ansprechen | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 44/45 (97,8) | 34/49 (69,4) | HR 0,20 [0,12; 0,33] | < 0,001 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 58/58 (100) | 94/98 (95,9) | HR 0,79 [0,56; 1,11] | 0,178 |
| Ein RR und ein HR < 1 zeigen einen Vorteil für Bimekizumab an. | | | | |
| N = Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen n = Anzahl der Patienten mit Ereignis a: Es werden die Kehrwerte dargestellt. | | | | |

In Bezug auf die **Symptomfreiheit der Haut** (PASI 100 Ansprechen bzw. PASI < 2) konnte in den beiden direkt vergleichenden Studien ein klinisch relevanter und signifikanter **Vorteil von Bimekizumab gegenüber** den Wirkstoffen **Adalimumab und Secukinumab** zu Woche 24 bzw. Woche 32 gezeigt werden.

In Bezug auf das PASI 75 und das PASI 90 Ansprechen konnte zu Woche 24 ein klinisch relevanter und signifikanter Vorteil von Bimekizumab gegenüber dem Wirkstoff Adalimumab gezeigt werden. Auch gegenüber dem Wirkstoff Secukinumab konnte zu Woche 32 ein klinisch relevanter und signifikanter Vorteil von Bimekizumab (PASI 75 Ansprechen) bzw. ein dazu gleichgerichtetes Ergebnis zugunsten von Bimekizumab (PASI 90 Ansprechen) gezeigt werden.

In Bezug auf ein **schnelles Therapieansprechen**, gemessen an der Zeit bis zum ersten PASI 100 Ansprechen, konnte in den beiden direkt vergleichenden Studien ein klinisch relevanter und signifikanter **Vorteil von Bimekizumab gegenüber** den Wirkstoffen **Adalimumab und Secukinumab** gezeigt werden.

In Bezug auf ein schnelles Therapieansprechen, gemessen an der Zeit bis zum ersten PASI 75 und PASI 90 Ansprechen, konnte ebenfalls ein klinisch relevanter und signifikanter Vorteil von Bimekizumab gegenüber dem Wirkstoff Adalimumab gezeigt werden. Gegenüber dem Wirkstoff Secukinumab konnten dazu gleichgerichtete Ergebnisse zugunsten von Bimekizumab gezeigt werden.

In Bezug auf einen **langanhaltenden Therapieeffekt**, gemessen am PASI 100 und PASI 90 Ansprechen zu Woche 48, konnte ein klinisch relevanter und signifikanter **Vorteil von Bimekizumab gegenüber** dem Wirkstoff **Secukinumab** gezeigt werden. Bezüglich des PASI 75 Ansprechens konnten dazu gleichgerichtete Ergebnisse zugunsten von Bimekizumab gezeigt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Weitere Morbiditätsendpunkte

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der weiteren Ergebnisse zur Morbidität in den Studien BE SURE (vs. Adalimumab) und BE RADIANT (vs. Secukinumab) – Teilanwendungsgebiet A

| Endpunkt/ Studie; Zeitpunkt | Bimekizumab n/N (%) | zVT n/N (%) | RR ^a [95 %-KI] | p-Wert |
|---|------------------------|----------------|--|-------------------|
| Kopfhaut-IGA | | | | |
| Kopfhaut-IGA = 0^b | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 34/43 (79,1) | 18/40 (45,0) | 0,59 [0,41; 0,85] | 0,002 |
| BE RADIANT; Woche 32 | 47/54 (87,0) | 66/89 (74,2) | 0,87 [0,74; 1,02] | 0,102 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 45/54 (83,3) | 62/89 (69,7) | 0,86 [0,72; 1,03] | 0,125 |
| mNAPSI | | | | |
| mNAPSI 100 Ansprechen | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 17/29 (58,6) | 7/24 (29,2) | 0,41 [0,19; 0,88] | 0,010 |
| BE RADIANT; Woche 32 | 21/29 (72,4) | 21/41 (51,2) | 0,75 [0,53; 1,05] | 0,109 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 23/29 (79,3) | 21/41 (51,2) | 0,67 [0,47; 0,93] | 0,024 |
| Psoriasis-Tagebuch (PSD)^c | | | | |
| PSD-Juckreiz = 0 | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 11/44 (25,0) | 8/48 (16,7) | 0,63 [0,27; 1,45] | 0,270 |
| BE RADIANT; Woche 32 | 44/58 (75,9) | 55/98 (56,1) | 0,78 [0,63; 0,98] | 0,042 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 44/58 (75,9) | 51/98 (52,0) | 0,72 [0,57; 0,91] | 0,010 |
| PSD-Schuppung = 0 | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 14/44 (31,8) | 8/48 (16,7) | 0,51 [0,24; 1,10] | 0,080 |
| BE RADIANT; Woche 32 | 49/58 (84,5) | 58/98 (59,2) | 0,72 [0,58; 0,89] | 0,003 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 45/58 (77,6) | 46/98 (46,9) | 0,65 [0,51; 0,83] | < 0,001 |
| Endpunkt/ Studie; Zeitpunkt | Bimekizumab N | zVT N | LS-MWD [95 %-KI] Hedges'g [95 %-KI] | p-Wert |
| Veränderung PSD-Schuppung zu Baseline | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 29 | 35 | -2,28 [-3,28; -1,27] -0,89 [-1,44; -0,35] | < 0,001 |
| BE RADIANT; Woche 32 | 57 | 83 | -0,16 [-0,48; 0,17] -0,16 [-0,50; 0,17] | 0,340 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 54 | 79 | -0,43 [-0,90; 0,04] -0,32 [-0,67; 0,03] | 0,071 |
| Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für Bimekizumab an. Eine LS-MWD < 0 zeigt einen Vorteil für Bimekizumab an. | | | | |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt/ Studie; Zeitpunkt | Bimekizumab n/N (%) | zVT n/N (%) | RR ^a [95 %-KI] | p-Wert |
|---|------------------------|----------------|---------------------------|--------|
| N = Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen n = Anzahl der Patienten mit Ereignis a: Es werden die Kehrwerte dargestellt. b: Bei einer gleichzeitigen Verbesserung um mindestens zwei Skalenpunkte zu Baseline. c: Im Ergebnisteil von Modul 4A werden die binären Analysen zur Symptombefreiheit der PSD-Domänen dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.5). Die kontinuierlichen Analysen zur Veränderung der PSD-Domänen zu Baseline sind in Anhang 4-H (BE SURE) bzw. Anhang 4-I (BE RADIANT) verortet. | | | | |

In Bezug auf die Symptombefreiheit der besonders sensiblen und schwer zu behandelnden Kopfhaut konnte anhand des Kopfhaut-IGA in den beiden direkt vergleichenden Studien zu allen Zeitpunkten mindestens ein numerischer Vorteil von Bimekizumab gegenüber den Wirkstoffen Adalimumab und Secukinumab gezeigt werden. Im direkten Vergleich gegen Adalimumab war dieser Vorteil zu Woche 24 zudem statistisch signifikant.

In Bezug auf eine Symptombefreiheit der Nägel (mNAPSI 100 Ansprechen) konnte in den beiden direkt vergleichenden Studien ein klinisch relevanter und signifikanter Vorteil von Bimekizumab gegenüber den Wirkstoffen Adalimumab und Secukinumab zu Woche 24 bzw. Woche 48 gezeigt werden. Gegenüber dem Wirkstoff Secukinumab konnte zu Woche 32 ein dazu gleichgerichtetes Ergebnis zugunsten von Bimekizumab gezeigt werden.

Darüber hinaus konnte für die Freiheit von den Hautsymptomen „Juckreiz“ und „Schuppung“ zu allen erhobenen Zeitpunkten ein klinisch relevanter und signifikanter Vorteil von Bimekizumab gegenüber Secukinumab gezeigt werden. Zudem zeigte sich für das Hautsymptom „Schuppung“ ein klinisch relevanter und signifikanter Vorteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab in Bezug auf die Verbesserung der Symptomatik zu Woche 24.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Folgenden werden diejenigen Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Tabelle 1-9) dargestellt, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber mindestens einer Vergleichstherapie beobachtet wurde und für die zu mindestens einem Zeitpunkt ein Zusatznutzen bzw. ein geringerer Nutzen festgestellt werden konnte.

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse zum DLQI in den Studien BE SURE (vs. Adalimumab) und BE RADIANT (vs. Secukinumab) – Teilanwendungsgebiet A

| Endpunkt/ Studie; Zeitpunkt | Bimekizumab n/N (%) | zVT n/N (%) | RR ^a bzw. HR ^a [95 %-KI] | p-Wert |
|--------------------------------|------------------------|----------------|--|--------------|
| DLQI ≤ 1 | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 29/45 (64,4) | 18/49 (36,7) | RR 0,56 [0,36; 0,87] | 0,007 |
| BE RADIANT; Woche 32 | 52/58 (89,7) | 72/98 (73,5) | RR 0,84 [0,73; 0,98] | 0,036 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 49/58 (84,5) | 70/98 (71,4) | RR 0,88 [0,75; 1,03] | 0,153 |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt/ Studie; Zeitpunkt | Bimekizumab n/N (%) | zVT n/N (%) | RR ^a bzw. HR ^a [95 %-KI] | p-Wert |
|--|------------------------|----------------|--|--------------|
| Zeit bis zum ersten DLQI ≤ 1 | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 36/45 (80,0) | 30/49 (61,2) | HR 0,63 [0,38; 1,03] | 0,065 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 58/58 (100) | 90/98 (91,8) | HR 0,62 [0,44; 0,86] | 0,005 |
| Ein RR und ein HR < 1 zeigen einen Vorteil für Bimekizumab an. | | | | |
| N = Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen n = Anzahl der Patienten mit Ereignis a: Es werden die Kehrwerte dargestellt. | | | | |

In Bezug auf das Erreichen einer nicht mehr durch die Psoriasis eingeschränkten Lebensqualität (DLQI ≤ 1) konnte in den beiden direkt vergleichenden Studien ein klinisch relevanter und signifikanter Vorteil von Bimekizumab gegenüber den Wirkstoffen Adalimumab und Secukinumab zu Woche 24 bzw. Woche 32 gezeigt werden. Zu Woche 48 konnten gegenüber dem Wirkstoff Secukinumab gleichgerichtete Ergebnisse zugunsten von Bimekizumab gezeigt werden.

In Bezug auf ein schnelles Erreichen einer nicht mehr durch die Psoriasis eingeschränkten Lebensqualität, gemessen an der Zeit bis zum ersten DLQI ≤ 1 Ansprechen, konnte ein klinisch relevanter und signifikanter Vorteil von Bimekizumab gegenüber dem Wirkstoff Secukinumab gezeigt werden. Gegenüber dem Wirkstoff Adalimumab konnten dazu gleichgerichtete Ergebnisse zugunsten von Bimekizumab gezeigt werden.

Verträglichkeit

In Tabelle 1-10 wird die Übersicht der UE gezeigt. Zusätzlich dargestellt werden diejenigen

- UE auf Ebene der SOC und PT mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm,
- SUE auf Ebene der SOC und PT mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm,
- UE differenziert nach Schweregrad - Schwere UE auf Ebene der SOC und PT mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm,
- UE auf Ebene der SOC und PT bei ≥ 10 Patienten und mit ≥ 1 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm,
- UE von besonderem Interesse

bei denen ein signifikanter Unterschied gegenüber mindestens einer Vergleichstherapie beobachtet wurde und für die zu mindestens einem Zeitpunkt ein Zusatznutzen bzw. ein geringerer Nutzen festgestellt werden konnte.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse zu den UE in den Studien BE SURE (vs. Adalimumab) und BE RADIANT (vs. Secukinumab) – Teilanwendungsgebiet A

| Endpunkt/ Studie; Zeitpunkt | Bimekizumab n/N (%) | zVT n/N (%) | RR [95 %-KI] | p-Wert |
|--|------------------------|----------------|--------------------------------|--------------|
| Übersicht der UE | | | | |
| UE (Gesamt) | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 28/43 (65,1) | 34/49 (69,4) | 0,96 [0,71; 1,28] | 0,765 |
| BE RADIANT; Woche 32 | 44/58 (75,9) | 71/98 (72,4) | 0,96 [0,79; 1,16] ^a | 0,676 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 48/58 (82,8) | 77/98 (78,6) | 0,97 [0,83; 1,14] ^a | 0,685 |
| SUE | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 0/43 (0,0) | 0/49 (0,0) | NB [NB; NB] | NB |
| BE RADIANT; Woche 32 | 3/58 (5,2) | 0/98 (0,0) | NB [NB; NB] | 0,011 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 4/58 (6,9) | 0/98 (0,0) | NB [NB; NB] | 0,003 |
| UE differenziert nach Schweregrad - Schwere UE | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 0/43 (0,0) | 1/49 (2,0) | NB [NB; NB] | 0,414 |
| BE RADIANT; Woche 32 | 4/58 (6,9) | 1/98 (1,0) | 0,14 [0,01; 1,52] ^a | 0,058 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 4/58 (6,9) | 1/98 (1,0) | 0,14 [0,01; 1,52] ^a | 0,058 |
| UE, die zum Studienabbruch führten | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 1/43 (2,3) | 2/49 (4,1) | 0,58 [0,04; 7,75] | 0,682 |
| BE RADIANT; Woche 32 | 0/58 (0,0) | 3/98 (3,1) | NB [NB; NB] | 0,234 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 0/58 (0,0) | 3/98 (3,1) | NB [NB; NB] | 0,234 |
| UE, die zum Tod führten | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 0/43 (0,0) | 0/49 (0,0) | NB [NB; NB] | NB |
| BE RADIANT; Woche 32 | 0/58 (0,0) | 0/98 (0,0) | NB [NB; NB] | NB |
| BE RADIANT; Woche 48 | 0/58 (0,0) | 0/98 (0,0) | NB [NB; NB] | NB |
| Detaildarstellung der UE auf Ebene der SOC und PT: UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm | | | | |
| Infektion der oberen Atemwege (PT) | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 4/43 (9,3) | 7/49 (14,3) | 0,76 [0,23; 2,52] | 0,655 |
| BE RADIANT; Woche 32 | 7/58 (12,1) | 4/98 (4,1) | 0,32 [0,10; 1,03] ^a | 0,043 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 8/58 (13,8) | 4/98 (4,1) | 0,28 [0,09; 0,86] ^a | 0,017 |
| UE von besonderem Interesse | | | | |
| Pilzinfektionen | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 7/43 (16,3) | 1/49 (2,0) | 0,14 [0,02; 1,03] ^a | 0,019 |
| BE RADIANT; Woche 32 | 10/58 (17,2) | 5/98 (5,1) | 0,31 [0,11; 0,85] ^a | 0,017 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 13/58 (22,4) | 9/98 (9,2) | 0,43 [0,19; 0,96] ^a | 0,035 |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt/ Studie; Zeitpunkt | Bimekizumab n/N (%) | zVT n/N (%) | RR [95 %-KI] | p-Wert |
|---|------------------------|----------------|--------------|--------|
| Ein RR < 1 zeigt, wenn nicht durch Fußnote a anders angegeben, einen Vorteil für Bimekizumab an. | | | | |
| N = Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen n = Anzahl der Patienten mit Ereignis a: Es werden die Kehrwerte dargestellt. Ein RR < 1 zeigt in diesem Fall einen Nachteil für Bimekizumab an. | | | | |

Gegenüber der Vergleichstherapie **Adalimumab** zeigten sich in der Studie BE SURE für die Gesamt-Inzidenz der UE, der schweren UE und der UE, die zum Studienabbruch führten, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Bis Woche 24 sind in beiden Behandlungsgruppen keine SUE und lediglich ein schweres UE im Adalimumab-Arm aufgetreten. Es gab keine Patienten, die von UE, die zum Tod führten, betroffen waren.

Gegenüber der Vergleichstherapie **Secukinumab** zeigten sich in der Studie BE RADIANT für die Gesamt-Inzidenz der UE, der schweren UE und der UE, die zum Studienabbruch führten, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es gab keine Patienten, die von UE, die zum Tod führten, betroffen waren. Für die Gesamt-Inzidenz der SUE zeigte sich gegenüber Secukinumab ein signifikanter Unterschied, der in einem Nachteil zuungunsten von Bimekizumab resultierte.

Dieser Befund ist auf n = 3 (Woche 32) bzw. n = 4 (Woche 48) Patienten im Bimekizumab-Arm zurückzuführen. Für diese Patienten wurden „Dengue Fieber“, „latente Tuberkulose“, „Infektion des Fußes mit fleischfressenden Bakterien“ und „Autounfall mit C6- und T5-Fraktur“ als SUE dokumentiert. Diese Ereignisse führten nicht zum Studienabbruch. Mit Ausnahme des SUE „latente Tuberkulose“ wurde von den Prüfarzten keines der SUE auf die Behandlung mit Bimekizumab zurückgeführt. Auch in anderen Populationszuschnitten (z. B. Patienten im Teilanwendungsgebiet B) und anderen klinischen Studien des Entwicklungsprogramms von Bimekizumab fand sich keine vergleichbare SUE-Konstellation. Basierend auf einer TTE-Analyse (Sensitivitätsanalyse) ergaben sich bezüglich der Inzidenz von SUE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen (siehe auch Ergebnisse der TTE-Analyse zu den SUE, Modul 4A, Anhang 4-I).

In der detaillierten Darstellung der UE zeigte sich in den Studien BE SURE und BE RADIANT für den Endpunkt „Pilzinfektionen“ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, aus dem sich ein Nachteil zuungunsten von Bimekizumab gegenüber den Wirkstoffen Adalimumab und Secukinumab ableiten lässt. Bei diesen UE handelte es sich ausschließlich um „nicht schwere“ Ereignisse, die üblicherweise therapeutisch einfach zugänglich sind und auch nicht zum Studienabbruch führten. Gegenüber der Vergleichstherapie Secukinumab zeigte sich in der detaillierten Darstellung der UE außerdem ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bimekizumab für Ereignisse im PT „Infektion der oberen Atemwege“. Es handelte sich ausschließlich um milde oder moderate Ereignisse, welche nicht zum Studienabbruch führten.

In der Gesamtschau liegt für Bimekizumab eine gute Verträglichkeit vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Teilanwendungsgebiet B – Ergebnisse***Mortalität***

In der Studie BE SURE traten bei keinem Patienten im Teilanwendungsgebiet B UE auf, die zum Tod führten. In der Studie BE RADIANT trat in beiden Behandlungsgruppen jeweils ein UE auf, das zum Tod führte.

Morbidität

Im Folgenden werden diejenigen Endpunkte zur Morbidität (Tabelle 1-11, Tabelle 1-12) dargestellt, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber mindestens einer Vergleichstherapie beobachtet wurde und für die zu mindestens einem Zeitpunkt ein Zusatznutzen bzw. ein geringerer Nutzen festgestellt werden konnte.

PASI

Tabelle 1-11: Zusammenfassung der Ergebnisse zum PASI in den Studien BE SURE (vs. Adalimumab) und BE RADIANT (vs. Secukinumab) – Teilanwendungsgebiet B

| Endpunkt/ Studie; Zeitpunkt | Bimekizumab n/N (%) | zVT n/N (%) | RR ^a bzw. HR ^a [95 %-KI] | p-Wert |
|--|------------------------|----------------|--|----------------|
| PASI 100 Ansprechen | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 59/87 (67,8) | 33/84 (39,3) | RR 0,59 [0,43; 0,81] | < 0,001 |
| BE RADIANT; Woche 32 | 86/128 (67,2) | 118/228 (51,8) | RR 0,78 [0,65; 0,92] | 0,004 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 79/128 (61,7) | 109/228 (47,8) | RR 0,78 [0,64; 0,93] | 0,010 |
| PASI 90 Ansprechen | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 77/87 (88,5) | 50/84 (59,5) | RR 0,68 [0,56; 0,83] | < 0,001 |
| BE RADIANT; Woche 32 | 114/128 (89,1) | 168/228 (73,7) | RR 0,83 [0,75; 0,92] | < 0,001 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 108/128 (84,4) | 160/228 (70,2) | RR 0,84 [0,75; 0,94] | 0,004 |
| PASI 75 Ansprechen | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 81/87 (93,1) | 64/84 (76,2) | RR 0,82 [0,71; 0,94] | 0,003 |
| BE RADIANT; Woche 32 | 122/128 (95,3) | 196/228 (86,0) | RR 0,90 [0,85; 0,96] | 0,006 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 115/128 (89,8) | 187/228 (82,0) | RR 0,92 [0,85; 1,00] | 0,062 |
| PASI < 2 | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 77/87 (88,5) | 51/84 (60,7) | RR 0,69 [0,57; 0,84] | < 0,001 |
| BE RADIANT; Woche 32 | 115/128 (89,8) | 169/228 (74,1) | RR 0,83 [0,75; 0,91] | < 0,001 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 106/128 (82,8) | 160/228 (70,2) | RR 0,85 [0,76; 0,96] | 0,011 |
| Zeit bis zum ersten PASI 100 Ansprechen | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 74/87 (85,1) | 43/84 (51,2) | HR 0,30 [0,20; 0,44] | < 0,001 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 113/128 (88,3) | 174/228 (76,3) | HR 0,73 [0,57; 0,93] | 0,010 |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt/ Studie; Zeitpunkt | Bimekizumab n/N (%) | zVT n/N (%) | RR ^a bzw. HR ^a [95 %-KI] | p-Wert |
|--|------------------------|----------------|--|----------------|
| Zeit bis zum ersten PASI 90 Ansprechen | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 84/87 (96,6) | 64/84 (76,2) | HR 0,26 [0,18; 0,37] | < 0,001 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 125/128 (97,7) | 208/228 (91,2) | HR 0,68 [0,54; 0,85] | < 0,001 |
| Zeit bis zum ersten PASI 75 Ansprechen | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 87/87 (100) | 72/84 (85,7) | HR 0,27 [0,19; 0,38] | < 0,001 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 128/128 (100) | 223/228 (97,8) | HR 0,56 [0,45; 0,70] | < 0,001 |
| Ein RR und ein HR < 1 zeigen einen Vorteil für Bimekizumab an. | | | | |
| N = Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen n = Anzahl der Patienten mit Ereignis a: Es werden die Kehrwerte dargestellt. | | | | |

In Bezug auf die **Symptombefreiheit der Haut** (PASI 100 Ansprechen bzw. PASI < 2) konnte in den beiden direkt vergleichenden Studien ein klinisch relevanter und signifikanter **Vorteil von Bimekizumab gegenüber** den Wirkstoffen **Adalimumab und Secukinumab** zu Woche 24 bzw. Woche 32 gezeigt werden.

In Bezug auf das PASI 75 und das PASI 90 Ansprechen konnte zu Woche 24 bzw. Woche 32 ebenfalls ein klinisch relevanter und signifikanter Vorteil von Bimekizumab gegenüber den Wirkstoffen Adalimumab und Secukinumab gezeigt werden.

In Bezug auf ein **schnelles Therapieansprechen**, gemessen an der Zeit bis zum ersten PASI 100, PASI 90 und PASI 75 Ansprechen, konnte in den beiden direkt vergleichenden Studien ein klinisch relevanter und signifikanter **Vorteil von Bimekizumab gegenüber** den Wirkstoffen **Adalimumab und Secukinumab** gezeigt werden.

In Bezug auf einen **langanhaltenden Therapieeffekt**, gemessen am PASI 100 und PASI 90 Ansprechen zu Woche 48, konnte ein klinisch relevanter und signifikanter **Vorteil von Bimekizumab gegenüber** dem Wirkstoff **Secukinumab** gezeigt werden. Bezüglich des PASI 75 Ansprechens konnten dazu gleichgerichtete Ergebnisse zugunsten von Bimekizumab gezeigt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Weitere Morbiditätsendpunkte

Tabelle 1-12: Zusammenfassung der weiteren Ergebnisse zur Morbidität in den Studien BE SURE (vs. Adalimumab) und BE RADIANT (vs. Secukinumab) – Teilanwendungsgebiet B

| Endpunkt/ Studie; Zeitpunkt | Bimekizumab n/N (%) | zVT n/N (%) | RR ^a [95 %-KI] | p-Wert |
|---|------------------------|----------------|--|----------------|
| Kopfhaut-IGA | | | | |
| Kopfhaut-IGA = 0^b | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 71/84 (84,5) | 50/75 (66,7) | 0,78 [0,65; 0,95] | 0,008 |
| BE RADIANT; Woche 32 | 93/112 (83,0) | 152/203 (74,9) | 0,91 [0,81; 1,02] | 0,107 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 87/112 (77,7) | 150/203 (73,9) | 0,95 [0,84; 1,09] | 0,493 |
| Psoriasis-Tagebuch (PSD)^c | | | | |
| PSD-Juckreiz = 0 | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 30/86 (34,9) | 18/81 (22,2) | 0,64 [0,38; 1,05] | 0,076 |
| BE RADIANT; Woche 32 | 84/128 (65,6) | 115/228 (50,4) | 0,78 [0,65; 0,93] | 0,008 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 77/128 (60,2) | 106/228 (46,5) | 0,78 [0,64; 0,95] | 0,018 |
| PSD-Schuppung = 0 | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 37/86 (43,0) | 19/81 (23,5) | 0,54 [0,33; 0,87] | 0,007 |
| BE RADIANT; Woche 32 | 101/128 (78,9) | 139/228 (61,0) | 0,78 [0,68; 0,90] | < 0,001 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 90/128 (70,3) | 117/228 (51,3) | 0,74 [0,62; 0,87] | < 0,001 |
| PSD-Rötung = 0^d | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 36/86 (41,9) | 17/81 (21,0) | RR 0,49 [0,29; 0,80] | 0,003 |
| Endpunkt/ Studie; Zeitpunkt | Bimekizumab N | zVT N | LS-MWD [95 %-KI] Hedges'g [95 %-KI] | p-Wert |
| Veränderung PSD-Juckreiz zu Baseline | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 60 | 57 | -1,21 [-1,87; -0,55] -0,67 [-1,06; -0,28] | < 0,001 |
| BE RADIANT; Woche 32 | 123 | 215 | -0,36 [-0,75; 0,02] -0,21 [-0,43; 0,01] | 0,061 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 116 | 200 | -0,50 [-0,90; -0,10] -0,28 [-0,51; -0,05] | 0,015 |
| Veränderung PSD-Schmerz zu Baseline | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 60 | 57 | -1,14 [-1,74; -0,53] -0,68 [-1,07; -0,29] | < 0,001 |
| BE RADIANT; Woche 32 | 123 | 215 | -0,32 [-0,54; -0,09] -0,30 [-0,52; -0,08] | 0,007 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 116 | 200 | -0,33 [-0,65; -0,02] -0,24 [-0,47; -0,01] | 0,040 |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt/ Studie; Zeitpunkt | Bimekizumab n/N (%) | zVT n/N (%) | RR ^a [95 %-KI] | p-Wert |
|--|------------------------|----------------|--|---------|
| Veränderung PSD-Schuppung zu Baseline | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 60 | 57 | -1,56 [-2,21; -0,90] -0,87 [-1,27; -0,47] | < 0,001 |
| BE RADIANT; Woche 32 | 123 | 215 | -0,47 [-0,74; -0,20] -0,38 [-0,60; -0,15] | < 0,001 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 116 | 200 | -0,69 [-1,03; -0,35] -0,46 [-0,69; -0,23] | < 0,001 |
| Veränderung PSD-Rötung zu Baseline^d | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 60 | 57 | -1,49 [-2,10; -0,88] -0,89 [-1,29; -0,49] | < 0,001 |
| Veränderung PSD-Brennen zu Baseline^d | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 60 | 57 | -1,19 [-1,83; -0,56] -0,69 [-1,08; -0,30] | < 0,001 |
| Ein RR < 1 zeigt einen Vorteil für Bimekizumab an. Eine LS-MWD < 0 zeigt einen Vorteil für Bimekizumab an. | | | | |
| N = Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen n = Anzahl der Patienten mit Ereignis a: Es werden die Kehrwerte dargestellt. b: Bei einer gleichzeitigen Verbesserung um mindestens zwei Skalenpunkte zu Baseline. c: Im Ergebnisteil von Modul 4B werden die binären Analysen zur Symptombefreiheit der PSD-Domänen dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.5). Die kontinuierlichen Analysen zur Veränderung der PSD-Domänen zu Baseline sind in Anhang 4-H (BE SURE) bzw. Anhang 4-I (BE RADIANT) verortet. d: Die PSD-Domänen Rötung und Brennen wurden nur in der Studie BE SURE erhoben. | | | | |

In Bezug auf die Symptombefreiheit der besonders sensiblen und schwer zu behandelnden Kopfhaut konnte anhand des Kopfhaut-IGA in den beiden direkt vergleichenden Studien zu allen Zeitpunkten mindestens ein numerischer Vorteil von Bimekizumab gegenüber den Wirkstoffen Adalimumab und Secukinumab gezeigt werden. Im direkten Vergleich gegen Adalimumab war dieser Vorteil zu Woche 24 zudem statistisch signifikant.

Darüber hinaus konnte für die Freiheit von den Hautsymptomen „Schuppung“ und „Rötung“ zu Woche 24 ein klinisch relevanter und signifikanter Vorteil gegenüber dem Wirkstoff Adalimumab und für die Freiheit von den Hautsymptomen „Juckreiz“ und „Schuppung“ zu allen erhobenen Zeitpunkten ein klinisch relevanter und signifikanter Vorteil gegenüber Secukinumab gezeigt werden.

Außerdem konnte für die Verbesserung der Hautsymptome „Juckreiz“, „Schmerz“, „Schuppung“, „Rötung“ und „Brennen“ ein klinisch relevanter und signifikanter Vorteil von Bimekizumab gegenüber dem Wirkstoff Adalimumab, sowie für die Verbesserung von „Schuppung“ ein klinisch relevanter und signifikanter Vorteil gegenüber Secukinumab gezeigt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Folgenden werden diejenigen Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Tabelle 1-13) dargestellt, bei denen ein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber mindestens einer Vergleichstherapie beobachtet wurde und für die zu mindestens einem Zeitpunkt ein Zusatznutzen bzw. ein geringerer Nutzen festgestellt werden konnte.

Tabelle 1-13: Zusammenfassung der Ergebnisse zum DLQI in den Studien BE SURE (vs. Adalimumab) und BE RADIANT (vs. Secukinumab) – Teilanwendungsgebiet B

| Endpunkt/ Studie; Zeitpunkt | Bimekizumab n/N (%) | zVT n/N (%) | RR ^a bzw. HR ^a [95 %-KI] | p-Wert |
|---|------------------------|----------------|--|-------------------|
| DLQI ≤ 1 | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 59/87 (67,8) | 44/84 (52,4) | RR 0,78 [0,61; 0,99] | 0,042 |
| BE RADIANT; Woche 32 | 111/128 (86,7) | 171/228 (75,0) | RR 0,88 [0,79; 0,97] | 0,014 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 101/128 (78,9) | 157/228 (68,9) | RR 0,88 [0,78; 1,00] | 0,060 |
| Zeit bis zum ersten DLQI ≤ 1 | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 74/87 (85,1) | 54/84 (64,3) | HR 0,60 [0,41; 0,85] | 0,004 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 119/128 (93,0) | 207/228 (90,8) | HR 0,88 [0,69; 1,10] | 0,242 |
| Endpunkt/ Studie; Zeitpunkt | Bimekizumab N | zVT N | LS-MWD [95 %-KI] Hedges'g [95 %-KI] | p-Wert |
| Veränderung des DLQI zu Baseline^b | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 79 | 77 | -1,66 [-2,55; -0,77] -0,57 [-0,89; -0,25] | < 0,001 |
| BE RADIANT; Woche 32 | 123 | 215 | -0,52 [-1,02; -0,02] -0,23 [-0,45; 0,00] | 0,043 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 116 | 200 | -0,75 [-1,33; -0,16] -0,29 [-0,52; -0,06] | 0,013 |
| Ein RR und ein HR < 1 zeigen einen Vorteil für Bimekizumab an. Eine LS-MWD < 0 zeigt einen Vorteil für Bimekizumab an. | | | | |
| N = Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen n = Anzahl der Patienten mit Ereignis a: Es werden die Kehrwerte dargestellt. b: Im Ergebnisteil von Modul 4B werden die binären bzw. die TTE-Analysen zum DLQI dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1). Die kontinuierlichen Analysen zur Veränderung des DLQI zu Baseline sind in Anhang 4-H (BE SURE) bzw. Anhang 4-I (BE RADIANT) verortet. | | | | |

In Bezug auf das Erreichen einer nicht mehr durch die Psoriasis eingeschränkten Lebensqualität (DLQI ≤ 1) konnte in den beiden direkt vergleichenden Studien ein klinisch relevanter und signifikanter Vorteil von Bimekizumab gegenüber den Wirkstoffen Adalimumab und Secukinumab zu Woche 24 bzw. Woche 32 gezeigt werden. Zu Woche 48 konnten gegenüber dem Wirkstoff Secukinumab gleichgerichtete Ergebnisse zugunsten von Bimekizumab gezeigt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Darüber hinaus konnte für die Verbesserung des DLQI ein signifikanter Vorteil von Bimekizumab gegenüber den Wirkstoffen Adalimumab und Secukinumab gezeigt werden.

In Bezug auf ein schnelles Erreichen einer nicht mehr durch die Psoriasis eingeschränkten Lebensqualität, gemessen an der Zeit bis zum ersten DLQI ≤ 1 Ansprechen, konnte ein klinisch relevanter und signifikanter Vorteil von Bimekizumab gegenüber dem Wirkstoff Adalimumab gezeigt werden. Gegenüber dem Wirkstoff Secukinumab konnten dazu gleichgerichtete Ergebnisse zugunsten von Bimekizumab gezeigt werden.

Verträglichkeit

In Tabelle 1-14 wird die Übersicht der UE gezeigt. Zusätzlich dargestellt werden diejenigen

- UE auf Ebene der SOC und PT mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm,
- SUE auf Ebene der SOC und PT mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm,
- UE differenziert nach Schweregrad - Schwere UE auf Ebene der SOC und PT mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm,
- UE auf Ebene der SOC und PT bei ≥ 10 Patienten und mit ≥ 1 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm,
- UE von besonderem Interesse

bei denen ein signifikanter Unterschied gegenüber mindestens einer Vergleichstherapie beobachtet wurde und für die zu mindestens einem Zeitpunkt ein Zusatznutzen bzw. ein geringerer Nutzen festgestellt werden konnte.

Tabelle 1-14: Zusammenfassung der Ergebnisse zu den UE in den Studien BE SURE (vs. Adalimumab) und BE RADIANT (vs. Secukinumab) – Teilanwendungsgebiet B

| Endpunkt/ Studie; Zeitpunkt | Bimekizumab n/N (%) | zVT n/N (%) | RR [95 %-KI] | p-Wert |
|--------------------------------|------------------------|----------------|--------------------------------|--------|
| Übersicht der UE | | | | |
| UE (Gesamt) | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 58/83 (69,9) | 59/84 (70,2) | 0,99 [0,82; 1,19] ^a | 0,919 |
| BE RADIANT; Woche 32 | 103/128 (80,5) | 172/228 (75,4) | 0,93 [0,84; 1,05] ^a | 0,275 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 110/128 (85,9) | 191/228 (83,8) | 0,98 [0,90; 1,06] ^a | 0,648 |
| SUE | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 1/83 (1,2) | 4/84 (4,8) | 0,26 [0,03; 2,64] | 0,206 |
| BE RADIANT; Woche 32 | 5/128 (3,9) | 11/228 (4,8) | 0,78 [0,28; 2,15] | 0,626 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 8/128 (6,3) | 19/228 (8,3) | 0,74 [0,33; 1,65] | 0,455 |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt/ Studie; Zeitpunkt | Bimekizumab n/N (%) | zVT n/N (%) | RR [95 %-KI] | p-Wert |
|---|------------------------|----------------|--------------------------------|---------|
| UE differenziert nach Schweregrad - Schwere UE | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 2/83 (2,4) | 3/84 (3,6) | 0,69 [0,10; 4,87] | 0,705 |
| BE RADIANT; Woche 32 | 7/128 (5,5) | 8/228 (3,5) | 0,66 [0,24; 1,79] ^a | 0,405 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 9/128 (7,0) | 12/228 (5,3) | 0,75 [0,32; 1,79] ^a | 0,512 |
| UE, die zum Studienabbruch führten | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 1/83 (1,2) | 2/84 (2,4) | 0,41 [0,04; 4,54] | 0,459 |
| BE RADIANT; Woche 32 | 2/128 (1,6) | 5/228 (2,2) | 0,69 [0,14; 3,40] | 0,648 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 2/128 (1,6) | 6/228 (2,6) | 0,59 [0,12; 2,78] | 0,498 |
| UE, die zum Tod führten | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 0/83 (0,0) | 0/84 (0,0) | NB [NB; NB] | NB |
| BE RADIANT; Woche 32 | 1/128 (0,8) | 1/228 (0,4) | 0,65 [0,05; 7,69] ^a | 0,733 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 1/128 (0,8) | 1/228 (0,4) | 0,65 [0,05; 7,69] ^a | 0,733 |
| Detaildarstellung der UE auf Ebene der SOC und PT: UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm | | | | |
| Orale Candidose (PT) | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 11/83 (13,3) | 0/84 (0,0) | NB [NB; NB] | < 0,001 |
| BE RADIANT; Woche 32 | 27/128 (21,1) | 5/228 (2,2) | 0,12 [0,05; 0,29] ^a | < 0,001 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 31/128 (24,2) | 5/228 (2,2) | 0,10 [0,04; 0,25] ^a | < 0,001 |
| UE von besonderem Interesse | | | | |
| Pilzinfektionen | | | | |
| BE SURE; Woche 24 | 13/83 (15,7) | 0/84 (0,0) | NB [NB; NB] | < 0,001 |
| BE RADIANT; Woche 32 | 43/128 (33,6) | 21/228 (9,2) | 0,29 [0,19; 0,47] ^a | < 0,001 |
| BE RADIANT; Woche 48 | 50/128 (39,1) | 22/228 (9,6) | 0,26 [0,17; 0,40] ^a | < 0,001 |
| Ein RR < 1 zeigt, wenn nicht durch Fußnote a anders angegeben, einen Vorteil für Bimekizumab an. | | | | |
| N = Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen n = Anzahl der Patienten mit Ereignis a: Es werden die Kehrwerte dargestellt. Ein RR < 1 zeigt in diesem Fall einen Nachteil für Bimekizumab an. | | | | |

Gegenüber den Vergleichstherapien **Adalimumab** und **Secukinumab** zeigten sich für die Gesamt-Inzidenzen der UE, SUE, schweren UE, UE, die zum Studienabbruch führten, und UE, die zum Tod führten, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der detaillierten Darstellung der UE zeigten sich in den Studien BE SURE und BE RADIANT für den Endpunkt „Pilzinfektionen“ (darunter „orale Candidose“) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, aus denen sich ein Nachteil zuungunsten von Bimekizumab gegenüber den Wirkstoffen Adalimumab bzw. Secukinumab ableiten lässt. Bei diesen UE handelte es sich überwiegend um milde oder moderate bzw. „nicht schwere“ Ereignisse, die auch nicht zum Studienabbruch führten.

In der Gesamtschau liegt für Bimekizumab eine gute Verträglichkeit vor.

Geben Sie in Tabelle 1-15 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-15: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b |
|--|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen. | ja |
| B | Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. | ja |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. | | |

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Teilanwendungsgebiet A – Ableitung des Zusatznutzens von Bimekizumab gegenüber der zVT

Tabelle 1-16: Gesamtaussage zum medizinischen Zusatznutzen auf Endpunktebene – Teilanwendungsgebiet A

| Endpunkt | Bimekizumab vs. Adalimumab (Woche 24) | Bimekizumab vs. Secukinumab (Woche 32) | Bimekizumab vs. Secukinumab (Woche 48) | Aussagesicherheit/ Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der zVT |
|--|--|---|---|--|
| PASI | | | | |
| PASI 100 Ansprechen | ↑↑↑ | ↑ | ↑↑ | Beleg/ erheblicher Zusatznutzen |
| PASI 90 Ansprechen | ↑↑↑ | → | ↑ ^a | Hinweis/ erheblicher Zusatznutzen |
| PASI 75 Ansprechen | ↑↑ | ↑ ^a | → | Hinweis/ beträchtlicher Zusatznutzen |
| PASI < 2 | ↑↑↑ | ↑ ^a | → | Hinweis/ erheblicher Zusatznutzen |
| Zeit bis zum ersten PASI 100 Ansprechen | ↑↑↑ | n.d. | ↑↑ | Beleg/ erheblicher Zusatznutzen |
| Zeit bis zum ersten PASI 90 Ansprechen | ↑↑↑ | n.d. | → | Hinweis/ erheblicher Zusatznutzen |
| Zeit bis zum ersten PASI 75 Ansprechen | ↑↑↑ | n.d. | → | Hinweis/ erheblicher Zusatznutzen |
| Kopfhaut-IGA | | | | |
| Kopfhaut-IGA = 0 ^b | ↑↑ | → | → | Hinweis/ beträchtlicher Zusatznutzen |
| mNAPSI | | | | |
| mNAPSI 100 Ansprechen | ↑↑ | → | ↑ ^a | Hinweis/ beträchtlicher Zusatznutzen |
| Psoriasis-Tagebuch (PSD) | | | | |
| Veränderung PSD- Schuppung zu Baseline | (↑) | → | → | Hinweis/ nicht quantifizierbarer Zusatznutzen |
| PSD-Juckreiz = 0 | → | ↑ ^a | ↑ ^a | Anhaltspunkt/ geringer Zusatznutzen |
| PSD-Schuppung = 0 | → | ↑↑ | ↑↑ | Hinweis/ beträchtlicher Zusatznutzen |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt | Bimekizumab vs. Adalimumab (Woche 24) | Bimekizumab vs. Secukinumab (Woche 32) | Bimekizumab vs. Secukinumab (Woche 48) | Aussagesicherheit/ Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der zVT |
|---|--|---|---|--|
| DLQI | | | | |
| DLQI ≤ 1 | ↑↑ | ↑ ^a | → | Hinweis/ beträchtlicher Zusatznutzen |
| Zeit bis zum ersten DLQI ≤ 1 | → | n.d. | ↑↑ | Hinweis/ beträchtlicher Zusatznutzen |
| Detaildarstellung der UE auf Ebene der SOC und PT: UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm | | | | |
| Infektion der oberen Atemwege (PT) | → | → | ↓ | Hinweis/ geringerer Nutzen |
| UE von besonderem Interesse | | | | |
| Pilzinfektionen | → | ↓ | → | Hinweis/ geringerer Nutzen |
| ↑↑↑: erheblicher Zusatznutzen; ↑↑: beträchtlicher Zusatznutzen; ↑: geringer Zusatznutzen; (↑): nicht quantifizierbarer Zusatznutzen ↓: geringerer Nutzen →: Zusatznutzen nicht belegt; n.d.: Analyse nicht durchgeführt Wenn nicht durch Fußnote a anders ausgewiesen, wird auf Endpunktebene gegenüber Adalimumab bzw. gegenüber Secukinumab jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen beansprucht. a: In der Gesamtschau der Haupt- und Sensitivitätsanalyse wird ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen beansprucht. b: Bei einer gleichzeitigen Verbesserung um mindestens zwei Skalenpunkte zu Baseline. | | | | |

Morbidität

Für Patienten im Teilanwendungsgebiet A konnte in Bezug auf die Symptombefreiheit der Haut, ein schnelles Therapieansprechen und einen langanhaltenden Therapieeffekt ein Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber zwei Wirkstoffen der zVT (Adalimumab und Secukinumab) gezeigt werden.

Für das PASI Ansprechen konnte für nahezu alle etablierten Schwellenwerte (PASI 100, PASI 90, PASI 75 Ansprechen und absoluter PASI < 2) zu Woche 24 bzw. Woche 32 ein Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber gleich zwei Wirkstoffen der zVT (Adalimumab und Secukinumab) gezeigt werden. Dabei repräsentiert insbesondere ein PASI 100 Ansprechen eine **Symptombefreiheit der Haut**.

In Bezug auf ein **schnelles Therapieansprechen**, gemessen an der Zeit bis zum ersten PASI 100 Ansprechen, konnte ebenfalls ein Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber beiden Wirkstoffen gezeigt werden.

In Bezug auf einen **langanhaltenden Therapieeffekt**, gemessen am PASI 100 und PASI 90 Ansprechen zu Woche 48, konnte ein Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber dem Wirkstoff Secukinumab gezeigt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Neben den Endpunkten zum PASI konnte für die Symptombfreiheit der besonders sensiblen und schwer zu behandelnden Körperstellen, Kopfhaut und Nägel, zu Woche 24 ein Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber dem Wirkstoff Adalimumab gezeigt werden. Darüber hinaus konnte für die Symptombfreiheit der Nägel zu Woche 48 auch gegenüber dem Wirkstoff Secukinumab ein Zusatznutzen von Bimekizumab gezeigt werden.

Außerdem konnte für die Freiheit von den Hautsymptomen „Juckreiz“ und „Schuppung“ zu allen erhobenen Zeitpunkten ein Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber dem Wirkstoff Secukinumab gezeigt werden.

Zusammenfassend bildet die umfassende Reduktion der Hautsymptomatik (Symptombfreiheit der Haut) auch an sensiblen und schwer zu behandelnden Körperstellen, einhergehend mit einem schnellen Therapieansprechen und einem langanhaltenden Therapieeffekt den medizinisch- und patientenrelevanten Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber der zVT ab. Insgesamt entspricht das Ausmaß der Verbesserung der Hautsymptomatik gegenüber der zVT einem **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In Bezug auf das Erreichen einer nicht mehr durch die Psoriasis eingeschränkten Lebensqualität ($DLQI \leq 1$) konnte zu Woche 24 bzw. Woche 32 ein Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber den beiden Wirkstoffen Adalimumab und Secukinumab gezeigt werden.

Zudem konnte in Bezug auf ein schnelles Erreichen einer nicht mehr durch die Psoriasis eingeschränkten Lebensqualität, gemessen an der Zeit bis zum ersten $DLQI \leq 1$ Ansprechen, ein Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber dem Wirkstoff Secukinumab gezeigt werden.

Zusammenfassend ergibt sich für die Endpunktkategorie „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aufgrund des festgestellten relevanten Unterschieds in Bezug auf das Erreichen einer nicht mehr durch die Psoriasis eingeschränkten Lebensqualität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Verträglichkeit

In beiden direkt vergleichenden Studien traten sowohl unter Bimekizumab als auch unter der Vergleichstherapie Adalimumab bzw. Secukinumab nur sehr wenige SUE, schwere UE und UE, die zum Studienabbruch führten, auf. Es gab keine Patienten, die von UE, die zum Tod führten, betroffen waren. Für die Übersicht der UE ließ sich weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen von Bimekizumab gegenüber den Wirkstoffen der zVT ableiten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der detaillierten Darstellung der UE zeigten sich für den PT „Infektion der oberen Atemwege“ bzw. für den Endpunkt „Pilzinfektionen“ ein geringerer Nutzen von Bimekizumab gegenüber Secukinumab, jedoch nicht gegenüber Adalimumab. Bei den aufgetretenen Ereignissen handelte es sich ausschließlich um milde oder moderate bzw. „nicht schwere“ Ereignisse, die üblicherweise therapeutisch einfach zugänglich sind und auch nicht zum Studienabbruch führten. Mukokutane Pilzinfektionen sind als Nebenwirkung einer Therapie mit IL-17-Antikörper-Präparaten bekannt und insofern auch in der Fachinformation von Bimekizumab deklariert. Üblicherweise sind sie von überschaubarer Auswirkung und sie lassen sich, wenn notwendig, mit lokal applizierbaren Therapeutika gut behandeln.

Es zeigten sich für die Verträglichkeit von Bimekizumab gegenüber Adalimumab (BE SURE) weder Hinweise auf Zusatznutzenbegründende Endpunktergebnisse noch Hinweise auf Endpunktergebnisse mit geringerem Nutzen. Basierend auf den aufgetretenen UE in der Studie BE RADIANT, die sich dem PT „Infektion der oberen Atemwege“ bzw. „Pilzinfektionen“ zuordnen ließen, ergibt sich in der Gesamtschau für die Endpunktkategorie „Verträglichkeit“ ein **Hinweis auf einen geringeren Nutzen**, der in der Gesamtschau die Vorteile von Bimekizumab jedoch nicht infrage stellt.

Zusammenfassung

Die Behandlung mit Bimekizumab führte bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen, im Vergleich zu Adalimumab und Secukinumab zu einer signifikanten und klinisch relevanten, umfassenden Reduktion der Hautsymptomatik (Symptomfreiheit der Haut), einhergehend mit einem schnellen Therapieansprechen und einem langanhaltenden Therapieeffekt.

Die Verbesserung der Hautsymptomatik unter Bimekizumab war robust und wurde in zwei herangezogenen Studien mit unterschiedlichen Vergleichstherapien konsistent beobachtet. Somit ergab sich für die Morbidität insgesamt ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber den Vergleichstherapien Adalimumab und Secukinumab.

Bezüglich der Lebensqualität konnte ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber den Vergleichstherapien Adalimumab und Secukinumab abgeleitet werden.

In der Gesamtschau liegt für Bimekizumab eine gute Verträglichkeit vor. In der detaillierten Darstellung der UE zeigte sich für den PT „Infektion der oberen Atemwege“ bzw. für den Endpunkt „Pilzinfektionen“ ein geringerer Nutzen von Bimekizumab gegenüber Secukinumab, jedoch nicht gegenüber Adalimumab. Bei den aufgetretenen Ereignissen handelte es sich ausschließlich um milde oder moderate Ereignisse bzw. „nicht schwere“ Ereignisse, die üblicherweise therapeutisch einfach zugänglich sind, und auch nicht zum Studienabbruch führten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vor dem Hintergrund der überlegenen Wirksamkeit und der gesteigerten Lebensqualität liegt für Patienten im Teilanwendungsgebiet A im Rahmen der **Gesamtschau** aller Endpunkte, unter Würdigung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes auf Endpunktebene, für Bimekizumab ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor. Es wurde eine gegenüber der zVT deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Abs. 3 AM-NutzenV erreicht.

Teilanwendungsgebiet B – Ableitung des Zusatznutzens von Bimekizumab gegenüber der zVT

Tabelle 1-17: Gesamtaussage zum medizinischen Zusatznutzen auf Endpunktebene – Teilanwendungsgebiet B

| Endpunkt | Bimekizumab vs. Adalimumab (Woche 24) | Bimekizumab vs. Secukinumab (Woche 32) | Bimekizumab vs. Secukinumab (Woche 48) | Aussagesicherheit/ Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der zVT |
|--|--|---|---|--|
| PASI | | | | |
| PASI 100 Ansprechen | ↑↑ | ↑ | ↑ | Beleg/ beträchtlicher Zusatznutzen |
| PASI 90 Ansprechen | ↑↑ | ↑ | ↑ | Beleg/ beträchtlicher Zusatznutzen |
| PASI 75 Ansprechen | ↑ | ↑ | → | Beleg/ geringer Zusatznutzen |
| PASI < 2 | ↑↑ | ↑ | ↑ | Beleg/ beträchtlicher Zusatznutzen |
| Zeit bis zum ersten PASI 100 Ansprechen | ↑↑↑ | n.d. | ↑ | Beleg/ erheblicher Zusatznutzen |
| Zeit bis zum ersten PASI 90 Ansprechen | ↑↑↑ | n.d. | ↑↑ | Beleg/ erheblicher Zusatznutzen |
| Zeit bis zum ersten PASI 75 Ansprechen | ↑↑↑ | n.d. | ↑↑↑ | Beleg/ erheblicher Zusatznutzen |
| Kopfhaut-IGA | | | | |
| Kopfhaut-IGA = 0 ^a | ↑ | → | → | Hinweis/ geringer Zusatznutzen |
| Psoriasis-Tagebuch (PSD) | | | | |
| Veränderung PSD- Juckreiz zu Baseline | (↑) | → | → | Hinweis/ nicht quantifizierbarer Zusatznutzen |
| Veränderung PSD- Schmerz zu Baseline | (↑) | → | → | Hinweis/ nicht quantifizierbarer Zusatznutzen |
| Veränderung PSD- Schuppung zu Baseline | (↑) | → | (↑) | Beleg/ nicht quantifizierbarer Zusatznutzen |

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

| Endpunkt | Bimekizumab vs. Adalimumab (Woche 24) | Bimekizumab vs. Secukinumab (Woche 32) | Bimekizumab vs. Secukinumab (Woche 48) | Aussagesicherheit/ Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der zVT |
|--|--|---|---|--|
| Veränderung PSD- Rötung zu Baseline | (↑) | n.d. | n.d. | Hinweis/ nicht quantifizierbarer Zusatznutzen |
| Veränderung PSD- Brennen zu Baseline | (↑) | n.d. | n.d. | Hinweis/ nicht quantifizierbarer Zusatznutzen |
| PSD-Juckreiz = 0 | → | ↑ | ↑ | Hinweis/ geringer Zusatznutzen |
| PSD-Schuppung = 0 | ↑↑ | ↑ | ↑↑ | Beleg/ beträchtlicher Zusatznutzen |
| PSD-Rötung = 0 | ↑↑ | n.d. | n.d. | Hinweis/ beträchtlicher Zusatznutzen |
| DLQI | | | | |
| Veränderung des DLQI zu Baseline | (↑) | → | → | Hinweis/ nicht quantifizierbarer Zusatznutzen |
| DLQI ≤ 1 | ↑ | ↑ | → | Beleg/ geringer Zusatznutzen |
| Zeit bis zum ersten DLQI ≤ 1 | ↑↑ | n.d. | → | Hinweis/ beträchtlicher Zusatznutzen |
| Detaildarstellung der UE auf Ebene der SOC und PT: UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm | | | | |
| Orale Candidose (PT) | NB | ↓ | ↓ | Hinweis/ geringerer Nutzen |
| UE von besonderem Interesse | | | | |
| Pilzinfektionen | NB | ↓ | ↓ | Hinweis/ geringerer Nutzen |
| <p>↑↑↑: erheblicher Zusatznutzen; ↑↑: beträchtlicher Zusatznutzen; ↑: geringer Zusatznutzen; (↑): nicht quantifizierbarer Zusatznutzen ↓: geringerer Nutzen →: Zusatznutzen nicht belegt; NB: Zusatznutzen nicht bestimmbar; n.d.: Analyse nicht durchgeführt Auf Endpunktebene wird gegenüber Adalimumab bzw. gegenüber Secukinumab jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen beansprucht. a: Bei einer gleichzeitigen Verbesserung um mindestens zwei Skalenpunkte zu Baseline.</p> | | | | |

Morbidität

Für Patienten im Teilanwendungsgebiet B konnte in Bezug auf die Symptommfreiheit der Haut, ein schnelles Therapieansprechen und einen langanhaltenden Therapieeffekt ein Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber zwei Wirkstoffen der zVT (Adalimumab und Secukinumab) gezeigt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für das PASI Ansprechen konnte für alle etablierten Schwellenwerte (PASI 100, PASI 90, PASI 75 Ansprechen und absoluter PASI < 2) zu Woche 24 bzw. Woche 32 ein Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber gleich zwei Wirkstoffen der zVT (Adalimumab und Secukinumab) gezeigt werden. Dabei repräsentiert insbesondere ein PASI 100 Ansprechen eine **Symptomfreiheit der Haut**.

In Bezug auf ein **schnelles Therapieansprechen**, gemessen an der Zeit bis zum ersten PASI 100 Ansprechen, konnte ebenfalls ein Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber beiden Wirkstoffen gezeigt werden.

In Bezug auf einen **langanhaltenden Therapieeffekt**, gemessen am PASI 100 und PASI 90 Ansprechen sowie am absoluten PASI < 2 zu Woche 48, konnte ein Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber dem Wirkstoff Secukinumab gezeigt werden.

Neben den Endpunkten zum PASI konnte für die Symptomfreiheit der besonders sensiblen und schwer zu behandelnden Kopfhaut zu Woche 24 ein Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber dem Wirkstoff Adalimumab gezeigt werden.

Darüber hinaus konnte für die Freiheit von den Hautsymptomen „Schuppung“ und „Rötung“ zu Woche 24 ein Zusatznutzen gegenüber dem Wirkstoff Adalimumab und für die Freiheit von den Hautsymptomen „Juckreiz“ und „Schuppung“ zu allen erhobenen Zeitpunkten ein Zusatznutzen gegenüber Secukinumab gezeigt werden.

Zusammenfassend bildet die umfassende Reduktion der Hautsymptomatik (Symptomfreiheit der Haut) auch an sensiblen und schwer zu behandelnden Körperstellen, einhergehend mit einem schnellen Therapieansprechen und einem langanhaltenden Therapieeffekt den medizinisch- und patientenrelevanten Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber der zVT ab. Insgesamt entspricht das Ausmaß der Verbesserung der Hautsymptomatik gegenüber der zVT einem **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zu Woche 24 bzw. Woche 32 konnte anhand des DLQI für das Erreichen einer nicht mehr durch die Psoriasis eingeschränkten Lebensqualität ($DLQI \leq 1$) ein Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber den beiden Wirkstoffen Adalimumab und Secukinumab gezeigt werden. Darüber hinaus konnte für die Verbesserung des DLQI ein Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber Adalimumab zu Woche 24 gezeigt werden.

Zudem konnte in Bezug auf ein schnelles Erreichen einer nicht mehr durch die Psoriasis eingeschränkten Lebensqualität, gemessen an der Zeit bis zum ersten $DLQI \leq 1$ Ansprechen, ein Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber dem Wirkstoff Adalimumab gezeigt werden.

Zusammenfassend ergibt sich für die Endpunktkategorie „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aufgrund des festgestellten relevanten Unterschieds in Bezug auf das Erreichen einer nicht mehr durch die Psoriasis eingeschränkten Lebensqualität ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Verträglichkeit

In beiden direkt vergleichenden Studien traten sowohl unter Bimekizumab als auch unter der Vergleichstherapie Adalimumab bzw. Secukinumab nur sehr wenige SUE, schwere UE und UE, die zum Studienabbruch führten, auf. In der Studie BE SURE gab es keine, in der Studie BE RADIANT nur zwei Patienten, die von UE, die zum Tod führten, betroffen waren. Für die Übersicht der UE ließ sich kein Zusatznutzen und kein geringerer Nutzen von Bimekizumab gegenüber den Wirkstoffen der zVT ableiten.

In der detaillierten Darstellung der UE zeigte sich für den Endpunkt „Pilzinfektionen“ (darunter „orale Candidose“) für Bimekizumab ein geringerer Nutzen gegenüber Secukinumab. Bei den aufgetretenen Ereignissen handelte es sich überwiegend um milde oder moderate bzw. „nicht schwere“ Ereignisse, die üblicherweise therapeutisch einfach zugänglich sind, und auch nicht zum Studienabbruch führten. Mukokutane Pilzinfektionen sind als Nebenwirkung einer Therapie mit IL-17-Antikörper-Präparaten bekannt und insofern auch in der Fachinformation von Bimekizumab deklariert. Üblicherweise sind sie von überschaubarer Auswirkung und sie lassen sich, wenn notwendig, mit lokal applizierbaren Therapeutika gut behandeln.

Zusammenfassend ergibt sich für die Endpunktkategorie Verträglichkeit basierend auf den UE, die sich dem PT „orale Candidose“ bzw. Pilzinfektionen zuordnen ließen, ein **Hinweis auf einen geringeren Nutzen**, der in der Gesamtschau die Vorteile von Bimekizumab jedoch nicht infrage stellt.

Zusammenfassung

Die Behandlung mit Bimekizumab führte bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, im Vergleich zu Adalimumab und Secukinumab zu einer signifikanten und klinisch relevanten, umfassenden Reduktion der Hautsymptomatik (Symptomfreiheit der Haut), einhergehend mit einem schnellen Therapieansprechen und einem langanhaltenden Therapieeffekt.

Die Verbesserung der Hautsymptomatik unter Bimekizumab war robust und wurde in zwei herangezogenen Studien mit unterschiedlichen Vergleichstherapien konsistent beobachtet. Somit ergab sich für die Morbidität insgesamt ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber den Vergleichstherapien Adalimumab und Secukinumab.

Bezüglich der Lebensqualität konnte ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber den Vergleichstherapien Adalimumab und Secukinumab abgeleitet werden.

In der Gesamtschau liegt für Bimekizumab eine gute Verträglichkeit vor. In der detaillierten Darstellung zeigte sich für den Endpunkt „Pilzinfektionen“ (darunter „orale Candidose“) ein geringerer Nutzen von Bimekizumab gegenüber Secukinumab. Bei den aufgetretenen Ereignissen handelte es sich überwiegend um milde oder moderate bzw. „nicht schwere“ Ereignisse, die üblicherweise therapeutisch einfach zugänglich sind, und auch nicht zum Studienabbruch führten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vor dem Hintergrund der überlegenen Wirksamkeit und der gesteigerten Lebensqualität liegt für Patienten im Teilanwendungsgebiet B im Rahmen der **Gesamtschau** aller Endpunkte, unter Würdigung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes auf Endpunktebene, für Bimekizumab ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor. Es wurde eine gegenüber der zVT deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Abs. 3 AM-NutzenV erreicht.

Signifikante und klinisch relevante Vorteile von Bimekizumab gegenüber Ustekinumab

In Ergänzung zur Zusatznutzenbewertung gegenüber der ausgewählten zVT Adalimumab und Secukinumab wurden im vorliegenden Dossier zusätzlich die Ergebnisse der Studie BE VIVID dargestellt. In dieser Studie konnten die signifikanten und klinisch relevanten Vorteile bezüglich Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität gegenüber einem dritten Wirkstoff der zVT, Ustekinumab (IL-12/23-Inhibitor) bestätigt werden (siehe Anhang 4-G in Modul 4B). Für die Verbesserung der Hautsymptomatik und der Lebensqualität sowie für die Verträglichkeit ergaben sich zu den Studien BE SURE und BE RADIANT gleichgerichtete Effekte.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Der monoklonale Antikörper Bimekizumab ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Psoriasis ist eine systemische, chronisch-entzündliche Erkrankung, die sich primär an der Haut manifestiert. Betroffene Patienten sind häufig in ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt und leiden unter sozialer Ausgrenzung und Stigmatisierung, die sich aus den auffallenden Hauterscheinungen ergeben. Abhängig vom klinischen Bild werden verschiedene Phänotypen unterschieden, wobei die **Plaque-Psoriasis** (Synonym: Psoriasis vulgaris) mit 80 – 90 % aller Psoriasis-Erkrankungen die häufigste klinische Manifestation darstellt.

Eine schwere Hautsymptomatik und die Manifestation der Psoriasis an sensiblen Körperstellen wie Kopfhaut, Genitalbereich oder an den Handflächen und Fußsohlen stellt häufig eine emotionale Belastung dar und die betroffenen Patienten sind dementsprechend auch psychisch stark belastet.

Zu den typischen Komorbiditäten der Psoriasis zählen chronische autoimmunologisch-entzündliche Erkrankungen (z. B. Psoriasis-Arthritis, Uveitis, entzündliche Darm-erkrankungen), metabolische Veränderungen (z. B. Fettstoffwechselstörungen, Diabetes und Adipositas), kardiovaskuläre Folgeerkrankungen (z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall und arterielle Hypertonie) und psychische Erkrankungen (z. B. Depression). Dabei kann der bei der Psoriasis auftretende systemische Entzündungsprozess mit der Entstehung der genannten Komorbiditäten assoziiert sein. Eine besonders häufig auftretende Komorbidität stellt die Psoriasis-Arthritis dar, die bei bis zu 30 % der Psoriasis-Patienten auftritt.

Der chronische Charakter der Erkrankung, verbunden mit beruflicher und sozialer Einschränkung sowie hohen Therapiekosten stellt eine starke sozioökonomische Belastung dar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ist gemäß S3-Leitlinie eine systemische Therapie indiziert. Eine First-Line-Therapie mit einem Biologikum sollte erfolgen, „wenn konventionelle First-Line-Therapien keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten lassen“. Ein Wechsel auf ein Biologikum in der Second-Line-Therapie erfolgt „bei nicht ausreichendem Therapieerfolg, Unverträglichkeit oder Kontraindikation“.

Gemäß den Vorgaben des G-BA wird für die Nutzenbewertung zwischen erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen (Teil-anwendungsgebiet A), und erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Teil-anwendungsgebiet B), unterschieden.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Mit Bimekizumab steht ein neuartiger IL-17-Inhibitor zur Verfügung, der sich durch einen einzigartigen Wirkmechanismus von den bisher zugelassenen IL-17-Inhibitoren zur Behandlung der Plaque-Psoriasis unterscheidet: Bimekizumab neutralisiert als erster Antikörper selektiv und simultan die biologische Funktion von IL-17A und IL-17F, was zu einer Normalisierung der entzündeten Haut und in der Folge zu einer Besserung auch weiterer klinischer Symptome der Psoriasis führt.

Die bislang verfügbaren Therapieoptionen für Psoriasis-Patienten,

- die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen (Teil-anwendungsgebiet A), bzw.
- die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Teil-anwendungsgebiet B),

bergen Limitationsrisiken wie einen verzögerten Wirkeintritt, Wirkverlust im Laufe der Therapie und folglich eine unvollständige Krankheitskontrolle.

Aus therapeutischer Sicht ist die schnelle Linderung von Hautsymptomen nach Therapieeinleitung ausgesprochen wichtig, damit auffallende Hautläsionen sowie Juckreiz und Schmerzen möglichst unmittelbar nach Beginn der Behandlung gelindert werden. Unter den bisher verfügbaren Biologika erreicht nur ein geringer Anteil der behandelten Patienten ein schnelles Therapieansprechen. Darüber hinaus erreichen bei weitem nicht alle therapierten Patienten unter den bisher verfügbaren Biologika-Therapien eine langanhaltende, vollständige Symptomfreiheit.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Diese Limitationen können zu einer erheblich verminderten Lebensqualität, Unzufriedenheit mit dem Therapieerfolg und dementsprechend häufigen Therapiewechseln führen. Daher besteht weiterhin ein hoher Bedarf an neuen pharmazeutischen Optionen, die insbesondere ein schnelles Therapieansprechen und eine vollständige und langanhaltende Krankheitskontrolle ermöglichen. Bimekizumab deckt diesen therapeutischen Bedarf durch die folgenden Charakteristika:

- Schnelles Therapieansprechen
- Vollständige Krankheitskontrolle (Symptomfreiheit)
- Langanhaltender Therapieeffekt
- Gutes Verträglichkeitsprofil

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-18 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-18: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation |
|------------------------|---|--|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen. | 14.521 [13.425; 15.682] ^b |
| B | Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. | 15.259 [14.135; 16.449] ^b |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: 95 %-KI nach Clopper-Pearson

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-19 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-19: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|--|---|--|--------------------------|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen. | Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet A | Beträchtlich | 14.521 [13.425; 15.682] ^b |
| B | Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. | Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet B | Beträchtlich | 15.259 [14.135; 16.449] ^b |
| a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: 95 %-KI nach Clopper-Pearson | | | | |

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-20 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|------------------------|---|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | |
| A | Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen. | Bimekizumab 320 mg alle acht Wochen: 20.922,10 € |
| B | Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. | Bimekizumab 320 mg alle acht Wochen: 20.922,10 € |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-21 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-21: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

| Anwendungsgebiet | | Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population / Patientengruppe | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b |
|------------------------|---|---|--|---|
| Kodierung ^a | Kurzbezeichnung | | | |
| A | Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen. | Adalimumab | Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet A | 12.428,65 € bis 24.857,29 € |
| | | Guselkumab | | 19.791,95 € |
| | | Ixekizumab | | 18.087,16 € |
| | | Secukinumab | | 20.686,88 € |
| B | Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. | Adalimumab | Zielpopulation im Teilanwendungsgebiet B | 12.428,65 € bis 24.857,29 € |
| | | Brodalumab | | 18.060,77 € |
| | | Guselkumab | | 19.791,95 € |
| | | Infliximab | | 23.457,20 € |
| | | Ixekizumab | | 18.087,16 € |
| | | Risankizumab | | 21.304,26 € |
| | | Secukinumab | | 20.686,88 € |
| | | Ustekinumab | | 21.431,80 € |

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: In den Jahrestherapiekosten sind die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bzw. für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) enthalten, sofern diese Leistungen regelmäßig anfallen.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

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

Bimzelx[®] ist zur Anwendung unter Anleitung und Überwachung eines in der Diagnose und Behandlung der Plaque-Psoriasis erfahrenen Arztes vorgesehen.

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

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

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

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

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

Anforderungen an die Art der Anwendung und Dauer der Behandlung

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

Bei Patienten, bei denen sich nach 16 Wochen der Behandlung keine Besserung zeigt, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

Dieses Arzneimittel wird als subkutane Injektion verabreicht.

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

Die Fertigspritze oder der Fertigpen darf nicht geschüttelt werden.

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

Besondere Patientengruppen***Übergewichtige Patienten***

Bei einigen Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 120 kg, die bis Woche 16 keine vollständige Symptomfreiheit der Haut erreicht haben, könnten 320 mg alle 4 Wochen nach Woche 16 das Ansprechen auf die Behandlung weiter verbessern.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen

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

Kinder und Jugendliche

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

Gegenanzeigen

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

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***Infektionen***

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

Bei Patienten mit einer chronischen Infektion oder einer rezidivierenden Infektion in der Anamnese sollte Bimekizumab mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit einer klinisch relevanten aktiven Infektion darf die Behandlung mit Bimekizumab nicht eingeleitet werden, bis die Infektion abgeklungen ist oder angemessen behandelt wird.

Mit Bimekizumab behandelte Patienten sind anzuweisen, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Infektion hindeuten. Wenn ein Patient eine klinisch bedeutsame Infektion entwickelt oder auf eine Standardtherapie für die Infektion nicht anspricht, ist der Patient sorgfältig zu überwachen und Bimekizumab sollte bis zum Abklingen der Infektion nicht verabreicht werden.

Untersuchung auf Tuberkulose vor Behandlungsbeginn

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

Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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