



IQWiG-Berichte – Nr. 1260

**Bimekizumab
(Plaque-Psoriasis) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-110
Version: 1.1
Stand: 11.02.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

06.09.2021

Interne Auftragsnummer

A21-110

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Heiko Traupe, Universitätsklinikum Münster

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Marius Grosser.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen für seine Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Der Betroffene war nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Ivona Djuric
- Ulrike Mikulić
- Lars Beckmann
- Tatjana Hermanns
- Florina Kerekes
- Cornelia Rüdig
- Dominik Schierbaum
- Volker Vervölgyi
- Pamela Wronski

Schlagwörter

Bimekizumab, Psoriasis, Nutzenbewertung, NCT03412747, NCT03536884

Keywords

Bimekizumab, Psoriasis, Benefit Assessment, NCT03412747, NCT03536884

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	ix
Abkürzungsverzeichnis	xi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
1.4 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	19
2.3 Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine konventionelle Therapie nicht infrage kommt	20
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	20
2.3.1.1 Eingeschlossene Studien.....	20
2.3.1.2 Studiencharakteristika.....	21
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	35
2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	35
2.3.2.2 Verzerrungspotenzial	40
2.3.2.3 Ergebnisse	44
2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	53
2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	54
2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	54
2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	60
2.4 Fragestellung 2: Erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	61
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	61
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	61
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	62
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	65
2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte.....	65
2.4.2.2 Verzerrungspotenzial	67

2.4.2.3	Ergebnisse.....	70
2.4.2.4	Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	79
2.4.3	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	80
2.4.3.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	80
2.4.3.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	86
2.5	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	87
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	88
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A und B, Abschnitt 3.2).....	88
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	88
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	88
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	88
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	96
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A und B, Abschnitt 3.3).....	97
3.2.1	Behandlungsdauer	97
3.2.2	Verbrauch	97
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	98
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	98
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	98
3.2.6	Versorgungsanteile.....	99
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	100
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	100
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	100
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	101
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	102
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	104
5	Literatur	107
Anhang A	Suchstrategien.....	111
Anhang B	Ergänzend dargestellte Endpunkte	112
B.1	Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie.....	112
B.2	Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der Vorbehandlung.....	113
Anhang C	Verlaufskurven (Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie).....	116
C.1	BE SURE.....	116

C.2 BE RADIANT	121
Anhang D Verlaufskurven (Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der Vorbehandlung)	124
D.1 BE SURE	124
D.2 BE RADIANT	129
Anhang E Ergebnisse zu Nebenwirkungen	132
Anhang F Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	141

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Bimekizumab	4
Tabelle 3: Bimekizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	18
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Bimekizumab	19
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab.....	21
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab.....	22
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab	25
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie)	32
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab.....	34
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie).....	38
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie).....	41
Tabelle 12: Überblick über ersetzte Werte bei einzelnen Endpunkten der Studien BE SURE und BE RADIANT zur Einschätzung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials (Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie).....	43
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie).....	46
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie).....	49
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie).....	56
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie)	60
Tabelle 17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der Vorbehandlung).....	63
Tabelle 18: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der Vorbehandlung) .	67

Tabelle 19: Überblick über ersetzte Werte bei einzelnen Endpunkten der Studien BE SURE und BE RADIANT zur Einschätzung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials (Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der Vorbehandlung).....	69
Tabelle 20: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der Vorbehandlung).....	72
Tabelle 21: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der Vorbehandlung).....	75
Tabelle 22: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der Vorbehandlung).....	82
Tabelle 23: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der Vorbehandlung).....	86
Tabelle 24: Bimekizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	87
Tabelle 25: Bimekizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	100
Tabelle 26: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	101
Tabelle 27: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	102
Tabelle 28: Ergebnisse (pp-IGA und mNAPSI 100, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie).....	112
Tabelle 29: Ergebnisse (PASI, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie)	113
Tabelle 30: Ergebnisse (pp-IGA und mNAPSI 100, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der Vorbehandlung).....	114
Tabelle 31: Ergebnisse (PASI, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der Vorbehandlung).....	115
Tabelle 32: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab (Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie, BE SURE)	133
Tabelle 33: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab (Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie, BE SURE)	133
Tabelle 34: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab (Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie, BE SURE)	134
Tabelle 35: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab (Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der Vorbehandlung, BE SURE).....	134

Tabelle 36: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab
(Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der Vorbehandlung,
BE SURE)..... 135

Tabelle 37: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs.
Adalimumab (Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der
Vorbehandlung, BE SURE)..... 135

Tabelle 38: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Secukinumab
(Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie, BE RADIANT) 136

Tabelle 39: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Secukinumab
(Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie, BE RADIANT) 137

Tabelle 40: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs.
Secukinumab (Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie, BE RADIANT)..... 137

Tabelle 41: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Secukinumab
(Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der Vorbehandlung,
BE RADIANT)..... 138

Tabelle 42: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Secukinumab
(Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der Vorbehandlung,
BE RADIANT) 139

Tabelle 43: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs.
Secukinumab (Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der
Vorbehandlung, BE RADIANT) 140

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Studie BE SURE, schematische Darstellung des Studiendesigns.....	26
Abbildung 2: Studie BE RADIANT, schematische Darstellung des Studiendesigns.....	27
Abbildung 3: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	89
Abbildung 4: Verlaufskurve für den Endpunkt PSD-Juckreiz (Fragestellung 1, Studie BE SURE).....	116
Abbildung 5: Verlaufskurve für den Endpunkt PSD-Schmerz (Fragestellung 1, Studie BE SURE).....	117
Abbildung 6: Verlaufskurve für den Endpunkt PSD-Schuppung (Fragestellung 1, Studie BE SURE).....	117
Abbildung 7: Verlaufskurve für den Endpunkt PSD-Rötung (Fragestellung 1, Studie BE SURE).....	118
Abbildung 8: Verlaufskurve für den Endpunkt PSD-Brennen (Fragestellung 1, Studie BE SURE).....	118
Abbildung 9: Verlaufskurve für den Endpunkt DLQI (Fragestellung 1, Studie BE SURE). .	119
Abbildung 10: Verlaufskurve für den Endpunkt SF-36 PCS (Fragestellung 1, Studie BE SURE).....	119
Abbildung 11: Verlaufskurve für den Endpunkt SF-36 MCS (Fragestellung 1, Studie BE SURE).....	120
Abbildung 12: Verlaufskurve für den Endpunkt EQ-5D VAS (Fragestellung 1, Studie BE SURE).....	120
Abbildung 13: Verlaufskurve für den Endpunkt PSD-Juckreiz (Fragestellung 1, Studie BE RADIANT).....	121
Abbildung 14: Verlaufskurve für den Endpunkt PSD-Schmerz (Fragestellung 1, Studie BE RADIANT).....	122
Abbildung 15: Verlaufskurve für den Endpunkt PSD-Schuppung (Fragestellung 1, Studie BE RADIANT).....	122
Abbildung 16: Verlaufskurve für den Endpunkt DLQI (Fragestellung 1, Studie BE RADIANT).....	123
Abbildung 17: Verlaufskurve für den Endpunkt EQ-5D VAS (Fragestellung 1, Studie BE RADIANT).....	123
Abbildung 18: Verlaufskurve für den Endpunkt PSD-Juckreiz (Fragestellung 2, Studie BE SURE).....	124
Abbildung 19: Verlaufskurve für den Endpunkt PSD-Schmerz (Fragestellung 2, Studie BE SURE).....	125
Abbildung 20: Verlaufskurve für den Endpunkt PSD-Schuppung (Fragestellung 2, Studie BE SURE).....	125
Abbildung 21: Verlaufskurve für den Endpunkt PSD-Rötung (Fragestellung 2, Studie BE SURE).....	126

Abbildung 22: Verlaufskurve für den Endpunkt PSD-Brennen (Fragestellung 2, Studie BE SURE).....	126
Abbildung 23: Verlaufskurve für den Endpunkt DLQI (Fragestellung 2, Studie BE SURE).....	127
Abbildung 24: Verlaufskurve für den Endpunkt SF-36 PCS (Fragestellung 2, Studie BE SURE).....	127
Abbildung 25: Verlaufskurve für den Endpunkt SF-36 MCS (Fragestellung 2, Studie BE SURE).....	128
Abbildung 26: Verlaufskurve für den Endpunkt EQ-5D VAS (Fragestellung 2, Studie BE SURE).....	128
Abbildung 27: Verlaufskurve für den Endpunkt PSD-Juckreiz (Fragestellung 2, Studie BE RADIANT).....	129
Abbildung 28: Verlaufskurve für den Endpunkt PSD-Schmerz (Fragestellung 2, Studie BE RADIANT).....	130
Abbildung 29: Verlaufskurve für den Endpunkt PSD-Schuppung (Fragestellung 2, Studie BE RADIANT).....	130
Abbildung 30: Verlaufskurve für den Endpunkt DLQI (Fragestellung 2, Studie BE RADIANT).....	131
Abbildung 31: Verlaufskurve für den Endpunkt EQ-5D VAS (Fragestellung 2, Studie BE RADIANT).....	131

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
BSA	Body Surface Area (Körperoberfläche)
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HLGT	High Level Group Term (Begriff für die Gruppe auf hoher Ebene)
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
IGA	Investigator's Global Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
MCS	Mental Component Summary (psychischer Summenscore)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
mNAPSI	modified Nail Psoriasis Severity Index
NRI	Non-Responder Imputation
NSAR	nicht steroidale Antirheumatika
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PCS	Physical Component Summary (körperlicher Summenscore)
pp	palmoplantar
PsA	Psoriasis-Arthropathie
PSD	Patient Symptom Diary (Psoriasis-Tagebuch)
PSSD	Psoriasis Symptom and Sign Diary
PSI	Psoriasis Symptom Inventory
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)

Abkürzung	Bedeutung
SF-36	Short Form-36 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNF	Tumornekrosefaktor
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Bimekizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 06.09.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

1.4 Spezifizierungen und Änderungen im Projektverlauf

Änderungen im Vergleich zur Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 vom 11.02.2022 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 13.12.2021. Neben redaktionellen Anpassungen sind folgende Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zu Version 1.0 enthalten:

- Die Ergebnisbeschreibung für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den DLQI zu Fragestellung 2 wurde korrigiert (Abschnitte 2.1 und 2.4.2.3).
- Für die Fragestellung 2 wurde die Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Remission (PASI 100) hinzugefügt (Abschnitt 2.4.3.1)
- Die Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur patientenberichteten Symptombefreiheit wurde um weitere Endpunkte ergänzt und näher ausgeführt (Fragestellung 1: PSD-Juckreiz, PSD-Schmerz; Fragestellung 2: PSD-Juckreiz) (Abschnitte 2.3.3.1 und 2.4.3.1).
- Die ergänzende Darstellung von Ergebnissen in Anhang B wurde angepasst (Ergänzung der Ergebnisse zum Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Handflächen und Fußsohlen [pp-IGA]) (Anhang B, Abschnitte 2.3.2 und 2.4.2).

Die Änderungen haben keine Auswirkungen auf das Fazit der Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Bimekizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 06.09.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Bimekizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Adalimumab bzw. Secukinumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

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

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Bimekizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine konventionelle Therapie nicht infrage kommt	Adalimumab oder Guselkumab oder Ixekizumab oder Secukinumab
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Adalimumab oder Brodalumab oder Guselkumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Risankizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Für die Fragestellungen werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit in der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine konventionelle Therapie nicht infrage kommt
- Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten; die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Für beide Fragestellungen folgt der pU im Wesentlichen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Er wählt aus den genannten für beide Fragestellungen 2 Wirkstoffe (Adalimumab und Secukinumab) aus. Da der pU für die Suche nach für die Bewertung relevanten Studien bei den Einschlusskriterien keine Einschränkung hinsichtlich der Wirkstoffe trifft, sondern alle vom G BA genannten Wirkstoffe einschließt, schließt er durch die vorab getroffene Auswahl keine potenziell relevante Studie aus.

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

Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine konventionelle Therapie nicht infrage kommt

Studienpool und Studiendesign

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine konventionelle Therapie nicht infrage kommt, besteht aus den beiden RCTs BE SURE und BE RADIANT.

Bei den Studien BE SURE und BE RADIANT handelt es sich um randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelt verblindete Studien, in denen 2 unterschiedliche Dosierungsintervalle von Bimekizumab mit Adalimumab (BE SURE) bzw. Secukinumab (BE RADIANT) bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (definiert über Körperoberfläche [Body Surface Area, BSA] $\geq 10\%$ und Psoriasis Area and Severity Index [PASI] ≥ 12 und Investigator's Global Assessment [IGA] ≥ 3 auf einer Fünf-Punkte-Skala) verglichen werden.

In die Studie BE SURE wurden insgesamt 478 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1:1 randomisiert einer Behandlung mit Bimekizumab in 4-wöchigen Intervallen (Q4W) (N = 158), Bimekizumab in 4-wöchigen Intervallen gefolgt von 8-wöchigen Intervallen ab Woche 16 (Q4W/Q8W) (N = 161) und Adalimumab gefolgt von Bimekizumab Q4W ab Woche 24 (N = 159) zugeteilt. Das Design der Studie umfasste eine Screeningphase (2 bis 5 Wochen), der sich eine 24-wöchige aktiv kontrollierte Behandlungsphase anschloss (letzte Dosis Adalimumab in Woche 23), gefolgt von einer dosisverblindeten Phase bis einschließlich Woche 56 (letzte Dosis Bimekizumab in Woche 48 bzw. 52). Die dosisverblindete Phase (Woche 24 bis Woche 56) ist aufgrund des fehlenden Vergleichs zu Adalimumab nicht für die Bewertung relevant und wird im Folgenden nicht weiter betrachtet. Ebenfalls wird der Bimekizumab-Q4W-Arm aufgrund der nicht zulassungskonformen durchgehend 4-wöchigen Dosierung für die Bewertung nicht herangezogen.

In die Studie BE RADIANT wurden insgesamt 743 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Bimekizumab Q4W (N = 373) und Secukinumab Q4W (N = 370) zugeteilt. Das Design der Studie umfasst eine Screeningphase (2

bis 5 Wochen), der sich eine 48-wöchige aktiv kontrollierte, doppelt verblindete Behandlungsphase anschloss (letzte Dosis der Studienmedikation zu Woche 44). Nach den ersten 16 Behandlungswochen wurden die Patientinnen und Patienten des Bimekizumab-Q4W-Arms randomisiert in einem Verhältnis von 1:2 einer Behandlung mit Bimekizumab in 4-wöchigen Intervallen (Q4W, N = 147) bzw. 8-wöchigen Intervallen (Q4W/Q8W, N = 215) zugeteilt. Zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts hatten alle Patientinnen und Patienten die Visite zu Woche 48 abgeschlossen. Die vorliegende Bewertung basiert auf den Daten der aktiv kontrollierten Behandlungsphase. Wie auch im Fall der Studie BE SURE wird der Bimekizumab-Q4W-Arm aufgrund der nicht zulassungskonformen Dosierung für die Bewertung nicht herangezogen.

Die ko-primären Endpunkte der BE SURE Studie sind PASI 90 und ein IGA-Wert von 0 oder 1 bei gleichzeitiger Verbesserung um mindestens 2 Skalenpunkte zu Woche 16 im Vergleich zu Studienbeginn. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Remission (PASI 100) zu Woche 24, Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen. Der primäre Endpunkt der Studie BE RADIANT ist Remission (PASI 100) zu Woche 16. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Remission (PASI 100 zu Woche 48), Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen.

Der pU legt in seinem Dossier für die Studie BE SURE Analysen der Daten nach 24 Wochen Behandlung basierend auf dem 1. Datenschnitt vom 28.10.2019 vor. Für die Studie BE RADIANT legt der pU in seinem Dossier Analysen der Daten nach 48 Wochen Behandlung basierend auf dem Datenschnitt vom 29.06.2020 vor.

Definition des Schweregrads der Erkrankung in den Studien

Die Definition der Schweregrade der Plaque-Psoriasis ist allgemein nicht eindeutig. So sieht beispielsweise die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) einen PASI > 10 oder eine BSA > 10 % als geeignete Operationalisierung für eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis an. Der Europäische Konsensus von 2011 definiert eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis als „(BSA > 10 oder PASI > 10) und Dermatology Life Quality Index (DLQI) > 10“. Die EuroGuiDerm Leitlinie von 2020 bietet neben der Definition von 2011 auch mehrere Definitionen ohne spezifische Schwellenwerte. Die deutsche S3 Leitlinie, die auf der EuroGuiDerm Leitlinie basiert, definiert eine mittelschwere bis schwere Psoriasis wie im Europäischen Konsensus als „(BSA > 10 oder PASI > 10) und DLQI > 10“. Zusätzlich gibt die Leitlinie „Upgrade-Kriterien“ an, bei deren Vorliegen unabhängig von den zuvor genannten Kriterien ebenfalls eine Einordnung als mittelschwere bis schwere Psoriasis erfolgt.

In den Studien BE SURE und BE RADIANT wurde mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis definiert als PASI \geq 12 und BSA \geq 10 und IGA \geq 3. Der DLQI als weiteres mögliches Kriterium für den Schweregrad einer Plaque-Psoriasis war kein Einschlusskriterium. Der mittlere DLQI lag in beiden Studien zum Studienbeginn zwischen 8 und 10 und damit knapp unter dem Schwellenwert der S3 Leitlinie. Die Patientenpopulationen beider Studien umfassten

jedoch einen hohen Anteil an Patientinnen und Patienten mit Beteiligung der Fingernägel, Handflächen und Fußsohlen, wie auch der Kopfhaut.

Vor diesem Hintergrund stellt die Schweregraddefinition des pU für die vorliegende Nutzenbewertung auch ohne Berücksichtigung des DLQI eine hinreichende Abbildung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis dar. In Bezug auf den PASI wurden in den Studien Patientinnen und Patienten mit PASI-Werten zwischen 10 und 12, die ebenfalls eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis aufweisen können, nicht untersucht.

Für die Fragestellung 1 relevante Teilpopulation

In beide Studien wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die nach Einschätzung des Prüfarztes eine systemische Therapie und / oder Fototherapie infrage kam und für die eine Therapie mit der jeweiligen Vergleichsmedikation (Adalimumab bzw. Secukinumab) gemäß lokaler Fachinformation geeignet war. Die Populationen der beiden Studien waren demnach weiter gefasst als die Population der hier untersuchten Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine konventionelle Therapie nicht infrage kommt). Der pU legt deshalb die Ergebnisse jeweils einer Teilpopulation vor.

Der pU schließt in Fragestellung 1 nur diejenigen Patientinnen und Patienten der beiden Studien BE SURE und BE RADIANT ein, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch keine systemische Psoriasis-Therapie erhalten hatten und laut pU nicht für eine konventionelle Therapie infrage kamen.

Die Nichteignung einer konventionellen systemischen Therapie ergibt sich laut deutscher S3-Leitlinie aus Faktoren, bei deren Vorliegen ein ausreichender Therapieerfolg mit einer konventionellen, systemischen Therapie nicht zu erwarten ist. Zu diesen Kriterien zählen u. a. eine besonders schwere Ausprägung der Psoriasis (z. B. $\text{PASI} \geq 20$) oder eine besonders schwere Beeinträchtigung der Lebensqualität (z. B. $\text{DLQI} \geq 15$) oder eine schwere Beteiligung der Fingernägel oder der Kopfhaut. Da auch individuelle Kriterien in die Einschätzung des Arztes einfließen, hat der G-BA dazu die Empfehlung ausgesprochen, im Falle einer Entscheidung für die erstmalige systemische Therapie mit einer nicht konventionellen Therapie aufgrund individueller Kriterien nach Maßgabe des Arztes die klinischen Kriterien zu dokumentieren. Der pU gibt in seinem Dossier keine weiteren spezifischen Kriterien an, an denen die Nichteignung einer konventionellen systemischen Therapie festgemacht wurde. Im Dossier führt der pU nur die insgesamt hohe Krankheitslast des Patientenkollektivs als hinreichende Begründung zum Einschluss in Fragestellung 1 an.

Zusammenfassend bleibt aus den Informationen im Dossier und den aggregierten Daten des pU unklar, ob tatsächlich alle einzelnen Patientinnen und Patienten der Teilpopulation Fragestellung 1 zuzuordnen sind und welche konkreten Kriterien jeweils zur Auswahl geführt haben. Informationen zu den einzelnen individuellen Abwägungen und Einschätzungen zur Therapieentscheidung durch den Arzt liegen nicht vor. Dies führt jedoch nicht zum Ausschluss

der Studien. Vielmehr wird davon ausgegangen, dass auf Basis der Ergebnisse der Studien Aussagen zum Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich sind. Die beschriebenen Unklarheiten fließen jedoch in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse mit ein.

Insgesamt erfüllten in der Studie BE SURE 45 Patienten im Bimekizumabarm und 49 Patienten im Adalimumabarm die Einschlusskriterien des pU für die Fragestellung 1. In der Studie BE RADIANT waren es 58 Patienten im Bimekizumabarm und 98 Patienten im Secukinumabarm.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse zu allen Endpunkten außer dem Endpunkt Gesamtmortalität und den Endpunkten zu Nebenwirkungen (SUEs, Abbruch wegen UEs, Infektionen und parasitäre Erkrankungen [SOC], sowie Pilzinfektionen [HLGT]) wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Für Endpunkte zur weiteren patientenberichteten Symptombefreiheit (insbesondere Rissbildung und Blutungen) liegen für beide Studien keine Daten vor. Für die Endpunkte Erscheinungsfreiheit der Handflächen und Fußsohlen (pp-IGA = 0) und Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (mNAPSI 100) liegen aufgrund der Tatsache, dass die Auswertungen nur Patientinnen und Patienten mit mNAPSI > 0 bzw. pp-IGA ≥ 2 zu Studienbeginn umfassen, keine verwertbaren Daten vor.

Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten (48 und 24 Wochen) ist eine metaanalytische Zusammenfassung der Studie BE RADIANT und der Studie BE SURE nicht sachgerecht. Es wird stattdessen eine qualitative Zusammenfassung der Studien vorgenommen. Bei einer chronischen Erkrankung wie der Plaque-Psoriasis sind längere Studiendauern aufgrund der längeren Beobachtungszeit vorzuziehen, um die Nachhaltigkeit der Effekte einschätzen zu können. Für die qualitative Zusammenfassung wird deshalb die Studie BE RADIANT als Anker genutzt, da sie wegen der längeren Studiendauer als aussagekräftigere Studie betrachtet wird. Die Bewertung der Aussagesicherheit und des Ausmaßes beruht zunächst auf den Ergebnissen der aussagekräftigeren Studie BE RADIANT. Die Ergebnisse der aussagekräftigeren Studie werden dabei nicht durch die Ergebnisse der Studie BE SURE infrage gestellt. Sind die Ergebnisse beider Studien bei gleicher Effektrichtung statistisch signifikant, können die Ergebnisse der Studie BE SURE die Aussagesicherheit der Studie BE RADIANT erhöhen. Dabei wird berücksichtigt, dass je nach Endpunkt Ergebnisse mit unterschiedlicher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegen.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse der Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität können in jeder der beiden Studien maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. In der Gesamtschau der beiden Studien kann eine Hochstufung von einem Anhaltspunkt auf einen Hinweis aufgrund der Unsicherheiten in Bezug auf die Zusammenstellung der Teilpopulation in Fragestellung 1 nicht erfolgen. Somit kann für alle relevanten Endpunkte außer dem Gesamtüberleben und

Nebenwirkungen in der Gesamtschau der beiden Studien ebenfalls maximal ein Anhaltspunkt, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Für die Gesamtmortalität und Nebenwirkungen können maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Bis Woche 24 bzw. 48 traten in den Studien BE SURE und BE RADIANT keine Todesfälle auf. Es ergibt sich für die Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Remission (PASI 100)

Für den Endpunkt Remission, ermittelt über den PASI 100, zeigt sich in der Analyse bei den Studien ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Bimekizumab. Dieser ist allerdings bei der Studie BE RADIANT mit der längeren Studiendauer geringer als in der BE SURE. Damit ergibt sich für den Endpunkt Remission ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (Kopfhaut-IGA = 0)

Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (Kopfhaut-IGA = 0) zeigt sich in der Studie BE SURE zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab. Für die maßgebliche Studie BE RADIANT zeigt sich allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt aufgrund des fehlenden Vorteils in der maßgeblichen Studie BE RADIANT kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Erscheinungsfreiheit der Handflächen und Fußsohlen (pp-IGA = 0) und Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (mNAPSI 100)

Für die Endpunkte Erscheinungsfreiheit der Handflächen und Fußsohlen (pp-IGA = 0) und Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (mNAPSI 100) liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich für die Endpunkte Erscheinungsfreiheit der Handflächen und Fußsohlen (pp-IGA = 0) und Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (mNAPSI 100) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Patientenberichtete Symptomfreiheit

PSD-Juckreiz, PSD-Schmerz

Für die Endpunkte PSD-Juckreiz und PSD-Schmerz zeigt sich in der maßgeblichen Studie BE RADIANT zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Bimekizumab gegenüber Secukinumab. Dieser ist allerdings nicht mehr als geringfügig. Für die Studie BE SURE zeigt sich bei beiden Endpunkten kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

PSD-Schuppung

Für den Endpunkt PSD- Schuppung zeigt sich in der maßgeblichen Studie BE RADIANT zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Bimekizumab gegenüber Secukinumab. Für die Studie BE SURE zeigt sich allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

PSD-Rötung

Für den Endpunkt PSD-Rötung zeigt sich für die Studie BE SURE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie BE RADIANT wurde dieser Endpunkt nicht erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

PSD-Brennen

Für den Endpunkt PSD-Brennen zeigt sich für die Studie BE SURE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie BE RADIANT wurde dieser Endpunkt nicht erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Weitere patientenberichtete Symptomfreiheit (PSD-weitere Skalen)

Für weitere Endpunkte der patientenberichteten Symptomfreiheit (insbesondere Rissbildung und Blutungen) liegen im Dossier des pU für die Studie BE SURE keine Daten vor bzw. wurden in der Studie BE RADIANT nicht erhoben. Es ergibt sich für weitere Endpunkte der patientenberichteten Symptomfreiheit (insbesondere Rissbildung und Blutungen) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Patientenberichtete Symptomatik (Patient Global Assessment)

Für den Endpunkt Patient Global Assessment legt der pU keine Auswertungen vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen über den EQ-5D VAS zeigt sich in der Studie BE SURE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab. Das 95 %-Konfidenzintervall der SMD (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -0,2 bis 0,2. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Für die maßgebliche Studie BE RADIANT zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

DLQI ≤ 1

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den DLQI zeigt sich in der Analyse nur in der Studie BE SURE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab. Für die maßgebliche Studie BE RADIANT zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

SF-36

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den SF-36 zeigt sich in der Studie BE SURE für keinen der beiden Summenscores (körperlicher Summenscore [PCS] und psychischen Summenscore [MCS]) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie BE RADIANT wurde dieser Endpunkt nicht erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Bimekizumab in der maßgeblichen Studie BE RADIANT zu Woche 48. In der Studie BE SURE sind bis einschließlich Woche 24 keine SUEs aufgetreten. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Abbruch wegen UEs und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)

Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE) zeigt sich für beide Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Pilzinfektionen (HLGT, UE)

Für den Endpunkt Pilzinfektionen (UE) zeigt sich für beide Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab bzw. Secukinumab. Das Ausmaß des Effekts war jedoch in beiden Studien nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten; die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Studienpool und Studiendesign

In die Nutzenbewertung von Bimekizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 2), werden wie für Fragestellung 1 die Studien BE SURE und BE RADIANT eingeschlossen (siehe oben).

Das Studiendesign der Studien BE SURE und BE RADIANT ist unter Fragestellung 1 beschrieben.

Für die Fragestellung 2 relevante Teilpopulation

Fragestellung 2 dieser Nutzenbewertung umfasst Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Somit ist jeweils nur eine Teilpopulation der Studien BE SURE und BE RADIANT für die vorliegende Fragestellung relevant. Der pU bildet diese Teilpopulation anhand derjenigen Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bereits eine systemische Psoriasis-Therapie erhalten und diese aufgrund von unzureichendem Ansprechen und / oder Unverträglichkeit abgesetzt hatten. Patientinnen und Patienten, deren Abbruch einer systemischen Vortherapie anders begründet war, wurden ausgeschlossen.

Die für die Fragestellung 2 herangezogene Teilpopulation umfasst in der Studie BE SURE im Bimekizumabarm 87 und im Adalimumabarm 84 Patientinnen und Patienten und in der Studie BE RADIANT 128 Patientinnen und Patienten im Bimekizumabarm und 228 Patientinnen und Patienten im Secukinumabarm.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Wie bereits in Fragestellung 1 beschrieben, wird das Verzerrungspotenzial der Studien BE SURE und BE RADIANT auf Studienebene für beide Studien als niedrig eingestuft. Für die Fragestellung 2 wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu dem Endpunkt patientenberichtete Symptommfreiheit, erhoben mittels PSD, aus der Studie BE SURE als hoch eingestuft. Gemäß den Angaben des pU in Modul 4 B ist im Patientenkollektiv zu Fragestellung 2 in der Studie BE SURE bis einschließlich Woche 24 nur je ein Studienabbruch pro Behandlungsarm aufgrund von fehlendem Ansprechen erfasst worden. In der Studie BE RADIANT sind ausschließlich im Secukinumabarm 4 Studienabbrecher aufgrund von fehlendem Ansprechen bis einschließlich Woche 48 dokumentiert. Die Ergebnisse zu den Endpunkten Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (Kopfhaut-IGA = 0) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus der Studie BE RADIANT werden ebenfalls als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller übrigen Endpunkte wird für beide Studien als niedrig bewertet.

Wie unter Fragestellung 1 beschrieben, wird keine metaanalytische Zusammenfassung der Studien durchgeführt. Stattdessen wird in einer qualitativen Zusammenfassung der Studien die Studie BE RADIANT primär zur Ableitung eines Zusatznutzen herangezogen und ist daher auch maßgeblich für die Aussagesicherheit und das Ausmaß. Auf Basis der verfügbaren Informationen können in der Studie BE RADIANT für die Endpunkte Gesamtmortalität, Remission (PASI 100), Patientenberichtete Symptommfreiheit (PSD), Gesundheitsbezogene Lebensqualität ($DLQI \leq 1$), SUEs, Abbruch wegen UEs und alle spezifischen UEs Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Sind die Ergebnisse beider Studien bei gleicher Effektrichtung statistisch signifikant, können in der Gesamtschau beider Studien die Ergebnisse der Studie BE SURE die Aussagesicherheit der Studie BE RADIANT erhöhen, sodass für diese Endpunkte Belege abgeleitet werden können.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials können in der Studie BE RADIANT bei den Endpunkten Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (Kopfhaut-IGA = 0) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden, in der Studie BE SURE dagegen aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials Hinweise. Wenn die Ergebnisse beider Studien bei gleicher Effektrichtung statistisch signifikant sind, kann auch hier eine Hochstufung der Aussagesicherheit durch die Ergebnisse der Studie BE SURE erfolgen, sodass in der Gesamtschau der beiden Studien für diese Endpunkte Hinweise abgeleitet werden können. Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) wurde nur in der Studie BE SURE erhoben. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt war niedrig, daher kann für diesen Endpunkt ein Hinweis beispielsweise auf einen Zusatznutzen ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich für die Studie BE RADIANT kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie BE SURE traten keine Todesfälle auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Remission (PASI 100)

Für den Endpunkt Remission, ermittelt über den PASI 100, zeigt sich in beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dieser ist allerdings bei der maßgeblichen Studie BE RADIANT nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Erscheinungsfreiheit Kopfhaut (Kopfhaut-IGA = 0)

Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (Kopfhaut-IGA = 0) zeigt sich in der Studie BE SURE zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab. Für die maßgebliche Studie BE RADIANT zeigt sich allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich aufgrund des fehlenden Vorteils in der maßgeblichen Studie BE RADIANT kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Erscheinungsfreiheit Handflächen und Fußsohlen (pp-IGA = 0) und Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (mNAPSI 100)

Für die Endpunkte Erscheinungsfreiheit Handflächen und Fußsohlen (pp-IGA = 0) und Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (mNAPSI 100) liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Patientenberichtete Symptomfreiheit

PSD-Juckreiz

Für den Endpunkt PSD-Juckreiz zeigt sich in der Studie BE RADIANT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dieser ist allerdings nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

PSD-Schmerz

Für den Endpunkt PSD-Schmerz zeigt sich für die Studie BE RADIANT kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

PSD-Schuppung

Für den Endpunkt PSD- Schuppung zeigt sich für beide Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab bzw. Secukinumab. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

PSD-Rötung

Für den Endpunkt PSD-Rötung zeigt sich für die Studie BE SURE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab. In der Studie BE RADIANT wurde dieser Endpunkt nicht erhoben. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab.

PSD-Brennen

Für den Endpunkt PSD-Brennen zeigt sich für die Studie BE SURE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie BE RADIANT wurde dieser Endpunkt nicht erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Weitere patientenberichtete Symptomfreiheit (PSD-weitere Skalen)

Laut Protokoll wurden in der Studie BE SURE weitere Skalen der patientenberichteten Symptomfreiheit erhoben. Der pU legt jedoch im Dossier für die relevante Teilpopulation keine Daten zu diesem Endpunkt vor. In der Studie BE RADIANT wurde keine weiteren Skalen der patientenberichteten Symptomfreiheit erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Patientenberichtete Symptomatik (Patient Global Assessment)

Laut Protokoll wurde in beiden Studien der Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (Patient Global Assessment) erhoben. Der pU legt jedoch im Dossier für die relevante Teilpopulation keine Daten zu diesem Endpunkt vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich für beide Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

DLQI ≤ 1

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den DLQI zeigt sich in der Studie BE SURE zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab. Für die maßgebliche Studie BE RADIANT zeigt sich allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich aufgrund des fehlenden Vorteils in der maßgeblichen Studie BE RADIANT kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

SF-36 PCS

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den SF-36 zeigt sich im PCS für die Studie BE SURE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie BE RADIANT wurde dieser Endpunkt nicht erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

SF-36 MCS

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den SF-36 zeigt sich im MCS für die Studie BE SURE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Das KI für das Hedges' g liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. In der Studie BE RADIANT wurde dieser Endpunkt nicht erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)

Für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE) zeigt sich für beide Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Pilzinfektionen (HLGT, UE)

Für den Endpunkt Pilzinfektionen (UE) zeigt sich für beide Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab bzw. Secukinumab. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen höheren Schaden von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine konventionelle Therapie nicht infrage kommt

In der Gesamtschau ergeben sich sowohl positive Effekte in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen als auch ein negativer Effekt in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen. Für die Endpunkte Remission PASI 100 und PSD-Schuppung zeigt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab bzw. Secukinumab. Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden, dessen Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar ist. Dieser höhere Schaden stellt den Vorteil bei den beiden Endpunkten Remission PASI 100 und PSD-Schuppung nicht gänzlich infrage.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine konventionelle Therapie nicht infrage kommt (Fragestellung 1), einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab bzw. Secukinumab).

Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten; die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

In der Gesamtschau ergeben sich sowohl positive Effekte in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen als auch ein negativer Effekt in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen. Für die Endpunkte PSD-Schuppung und PSD Rötung zeigen sich einmal ein Beleg und einmal ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab bzw. Secukinumab. Demgegenüber steht ein Beleg für einen größeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes für den Endpunkt Pilzinfektionen.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 2), keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber Adalimumab bzw. Secukinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Tabelle 3: Bimekizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine konventionelle Therapie nicht infrage kommt	Adalimumab oder Guselkumab oder Ixekizumab oder Secukinumab	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Adalimumab oder Brodalumab oder Guselkumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Risankizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Bimekizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

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

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Bimekizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine konventionelle Therapie nicht infrage kommt	Adalimumab oder Guselkumab oder Ixekizumab oder Secukinumab
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Adalimumab oder Brodalumab oder Guselkumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Risankizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab

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

Für die Fragestellungen werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit in der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine konventionelle Therapie nicht infrage kommt
- Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten; die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Für beide Fragestellungen folgt der pU im Wesentlichen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Er wählt in Modul 3A und Modul 3B aus den genannten Optionen für beide Fragestellungen jeweils 2 Wirkstoffe (Adalimumab und Secukinumab) aus. Dies ist methodisch nicht sachgerecht. Darüber hinaus ist sein Vorgehen im Dossier inkonsistent, da der pU für die Suche nach für die Bewertung relevanten Studien bei den Einschlusskriterien richtigerweise keine Einschränkung hinsichtlich der Wirkstoffe trifft, sondern alle vom G-BA genannten Wirkstoffe einschließt. Aufgrund dessen schließt er durch die vorab getroffene Auswahl keine potenziell relevante Studie aus.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine konventionelle Therapie nicht infrage kommt

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Bimekizumab (Stand zum 02.07.2021)
- bibliografische Recherche zu Bimekizumab (letzte Suche am 05.07.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Bimekizumab (letzte Suche am 05.07.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Bimekizumab (letzte Suche am 02.07.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Bimekizumab (letzte Suche am 07.09.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
PS008 (BE SURE ^c)	ja	ja	nein	ja [3]	ja [4,5]	ja [6]
PS0015 (BE RADIANT ^c)	nein	ja	nein	ja [7]	ja [8,9]	ja [10]

a. Studie, für die der pU Sponsor war.
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
 c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
 pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

2.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
BE SURE	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit chronischer mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (PASI ≥ 12, BSA ≥ 10, IGA score ≥ 3), ▪ Dauer der Erkrankung mindestens 6 Monate vor Screening ▪ geeignet für systemische Therapie und / oder Fototherapie 	<p>Bimekizumab Q4W^b (N = 158) Bimekizumab Q4W/Q8W^c (N = 161) Adalimumab/Bimekizumab Q4W^d (N = 159)</p> <p>davon relevante Teilpopulationen^e:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fragestellung 1: Bimekizumab Q4W/Q8W (n = 45) Adalimumab/Bimekizumab Q4W (n = 49) ▪ Fragestellung 2: Bimekizumab Q4W/Q8W (n = 87) Adalimumab/Bimekizumab Q4W (n = 84) 	<p>Screening: 2 bis 5 Wochen</p> <p>Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ doppelblinde, aktiv kontrollierte Initialphase: 16 Wochen ▪ dosisverblindete Erhaltungsphase^f: 40 Wochen </p> <p>Beobachtung: Sicherheits-Follow-up^g 20 Wochen nach letzter Studienmedikation</p>	<p>77 Zentren in Australien, Deutschland, Kanada, Korea, Polen, Russland, Taiwan, Ungarn, USA</p> <p>01/2018–02/2020</p> <p>Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Interimsanalyse nach 56 Wochen Behandlung: 28.10.2019 ▪ Finale Analyse nach finaler Visite am 26.02.2020 </p>	<p>primär: PASI 90 Ansprechen zu Woche 16, IGA von 0 oder 1 zu Woche 16</p> <p>sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
BE RADIANT	RCT, doppelblind, parallel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit chronischer mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (PASI ≥ 12, BSA ≥ 10, IGA score ≥ 3), ▪ Dauer der Erkrankung mindestens 6 Monate vor Screening ▪ geeignet für systemische Therapie und / oder Fototherapie 	<p>Bimekizumab^h (N = 373)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ab Woche 16 Q4W^b (N = 147) ▪ ab Woche 16 Q8W (N = 215) <p>Secukinumab (N = 370)</p> <p>Davon relevante Teilpopulationen^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fragestellung 1: Bimekizumab Q4W/Q8W (n = 58) Secukinumab (n = 98) ▪ Fragestellung 2: Bimekizumab Q4W/Q8W (n = 128) Secukinumab (n = 228) 	<p>Screening: 2 bis 5 Wochen</p> <p>Behandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ doppelblinde Phase: 48 Wochen ▪ optionale open-label Phase: 96 Wochen <p>Beobachtung: Sicherheits-Follow-up^s 20 Wochen nach letzter Studienmedikation</p>	<p>77 Zentren in Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Kanada, Niederlande, Polen, Spanien, Türkei, USA</p> <p>06/2018–laufend</p> <p>Datenschnitt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Interimsanalyse nach 48 Wochen Behandlung: 29.06.2020ⁱ 	<p>primär: PASI 100 Ansprechen zu Woche 16</p> <p>sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>c. Nach 16 Wochen wurde die Dosisgabe von einem 4-wöchigen Intervall auf ein 8-wöchiges umgestellt. Der Behandlungsarm wird in den folgenden Tabellen mit „Bimekizumab“ bezeichnet.</p> <p>d. Gabe von Adalimumab alle 2 Wochen bis Woche 24; anschließend Wechsel zu Gabe von Bimekizumab alle 4 Wochen. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist die Behandlung bis Woche 24 mit Adalimumab relevant. Der Behandlungsarm wird in den folgenden Tabellen mit „Adalimumab“ bezeichnet.</p> <p>e. Die Teilpopulationen beinhalten laut Ausführungen des pU in Modul 4 für Fragestellung 1 Patientinnen und Patienten, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine konventionelle Therapie nicht infrage kommt und für Fragestellung 2 Patientinnen und Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Details zur Zusammensetzung der Teilpopulationen finden sich in Abschnitten 2.3.1.2 und 2.4.1.2 der vorliegenden Bewertung).</p> <p>f. Danach konnten die Patientinnen und Patienten in die offene Extensionsstudie BE BRIGHT wechseln.</p> <p>g. für alle Patientinnen und Patienten, die nicht in die Extensionsstudie BE BRIGHT bzw. die offene Phase der Studie BE RADIANT wechselten</p> <p>h. Nach 16 Wochen erfolgte eine Rerandomisierung zu Q4W oder Q8W Bimekizumab im Verhältnis 1:2.</p> <p>i. Database Lock für den Interimsreport</p> <p>BSA: Body Surface Area; IGA: Investigator's Global Assessment; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Q4W: alle 4 Wochen; Q8W: alle 8 Wochen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab

Studie	Intervention	Vergleich
BE SURE	Aktiv kontrollierte Periode (bis Woche 24): Bimekizumab s. c. 320 mg alle 4 Wochen bis einschließlich Woche 16 (Initialphase), danach alle 8 Wochen (Erhaltungsphase)	Adalimumab s. c. 80 mg zu Studienbeginn (Woche 0), danach 40 mg alle 2 Wochen beginnend 1 Woche nach der Initialdosis
BE RADIANT	Bimekizumab s. c. 320 mg alle 4 Wochen bis einschließlich Woche 16 (Initialphase), danach alle 8 Wochen (Erhaltungsphase)	Secukinumab s. c. 300 mg zu Studienbeginn (Woche 0), danach wöchentlich in Woche 1, 2, 3 und 4, danach alle 4 Wochen
Therapieanpassungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisanpassungen nicht vorgesehen; Therapieabbruch weitestgehend gemäß den Fachinformationen^a [11-13] 		
Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ experimentelle systemische (innerhalb 3 Monate oder 5 Halbwertszeiten vor Studienbeginn) oder topische (innerhalb 1 Monat vor Beginn der Studienbehandlung) Psoriasis-Behandlung ▪ andere topische Therapie als die erlaubten (innerhalb 2 Wochen vor Studienbeginn) ▪ systemische Retinoide (innerhalb 3 Monate vor Studienbeginn) ▪ nicht biologische systemische Therapie (Immunsuppressiva, Fumarsäureester zur Psoriasisbehandlung, systemische Kortikosteroide, Fototherapie) innerhalb 1 Monat vor Studienbeginn ▪ TNF Inhibitoren (Etanercept innerhalb 1 Monat, Infliximab, Golimumab, Certolizumab pegol, Adalimumab innerhalb 3 Monate vor Studienbeginn [jegliche vorherige Exposition in BE SURE]) ▪ andere Biologika und andere systemische Therapien (z. B. Apremilast, Tofacitinib - innerhalb 2 Wochen vor Studienbeginn) ▪ anti IL-17 Therapie (Brodalumab, Ixekizumab, Secukinumab innerhalb 3 Monate vor Studienbeginn [jegliche vorherige Exposition in BE RADIANT]) Erlaubte Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Feuchtigkeitscremes oder Emollientien, Badeöle, Hafermehlbäder ▪ schwache topische Kortikosteroide zur Anwendung im Gesichts-, Achselhöhlen- und / oder Genitalbereich ▪ NSAR in stabiler Dosis für mindestens 1 Woche vor Studienbeginn oder leichte Schmerzmittel (Paracetamol oder schwache Opiate) zur Behandlung einer PsA ▪ i. a. Steroide oder Hyaluronsäure (in BE SURE erst nach Woche 24) 		
<p>a. Laut Fachinformation von Bimekizumab, Secukinumab und Adalimumab ist bei einem Nichtansprechen nach 16 Wochen Behandlung ein Absetzen oder Anpassen der Therapie in Erwägung zu ziehen. Entgegen der Angaben in den Fachinformationen wurde nur das folgende Abbruchkriterium in beiden Studien angewendet: ab Woche 28 sind Patientinnen und Patienten, die seit mindestens 12 Wochen durchgehend behandelt wurden und mindestens 4 Wochen einen anhaltenden IGA von ≥ 3 hatten, als Nichtansprecher bewertet worden und sollten die Therapie abbrechen.</p> <p>i. a.: intraartikulär; IL: Interleukin; IGA: Investigator's Global Assessment; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis-Arthritis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor</p>		

Studiendesign

Bei den Studien BE SURE und BE RADIANT handelt es sich um randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelt verblindete Studien, in denen 2 unterschiedliche Dosierungsintervalle von Bimekizumab (Q4W = 4-wöchig und Q8W = 8-wöchig) mit Adalimumab (BE SURE) bzw. Secukinumab (BE RADIANT) bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis verglichen werden. Der Schweregrad der Erkrankung wurde in beiden Studien anhand folgender Kriterien definiert: Körperoberfläche (Body Surface Area [BSA]) $\geq 10\%$ und Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 12 und Investigator's Global Assessment (IGA) ≥ 3 auf einer Fünf-Punkte-Skala. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird diese Schweregraddefinition als eine hinreichende Abbildung der mittelschweren bis schweren Psoriasis gewertet (siehe unten).

In die Studie BE SURE wurden insgesamt 478 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1:1 randomisiert einer Behandlung mit Bimekizumab in 4-wöchigen Intervallen (Q4W) (N = 158), Bimekizumab in 4-wöchigen Intervallen gefolgt von 8-wöchigen Intervallen (Q4W/Q8W) (N = 161) und Adalimumab gefolgt von Bimekizumab Q4W (N = 159) zugeteilt.

Abbildung 1 stellt das Design der Studie BE SURE schematisch dar.

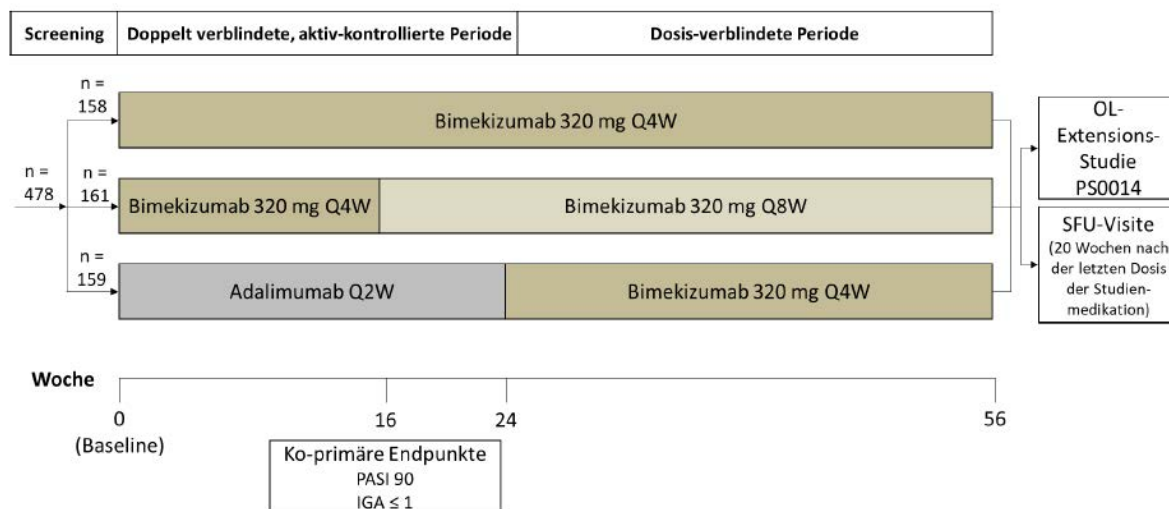


Abbildung 1: Studie BE SURE, schematische Darstellung des Studiendesigns

Das Design der Studie umfasste eine Screeningphase (2 bis 5 Wochen), der sich eine 24-wöchige aktiv kontrollierte Behandlungsphase anschloss (letzte Dosis Adalimumab in Woche 23), gefolgt von einer dosisverblindeten Phase bis einschließlich Woche 56 (letzte Dosis Bimekizumab in Woche 48 bzw. 52). In dieser dosisverblindeten Phase (Erhaltungsphase) wechselten die Patientinnen und Patienten im Adalimumabarm auf eine Behandlung mit Bimekizumab Q4W. Im Anschluss an die Erhaltungsphase konnten alle Patientinnen und Patienten an einer offenen Extensionsstudie (BE BRIGHT) teilnehmen. Für Patientinnen und Patienten, die nicht an der Extensionsstudie teilgenommen haben oder die Studienmedikation

frühzeitig abgebrochen hatten, erfolgte eine Nachbeobachtungsvisite 20 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Die dosisverblindete Phase (Woche 24 bis Woche 56) ist aufgrund des fehlenden Vergleichs zu Adalimumab nicht für die Bewertung relevant und wird im Folgenden nicht weiter betrachtet. Ebenfalls wird der Bimekizumab-Q4W-Arm aufgrund der nicht zulassungskonformen durchgehend 4-wöchigen Dosierung für die Bewertung nicht herangezogen [13].

Zur besseren Lesbarkeit wird im Folgenden für den Adalimumab/Bimekizumab-Q4W-Arm der Studie BE SURE die Benennung „Adalimumab“ verwendet. Für den zulassungskonform dosierten Bimekizumab-Q4W/Q8W-Arm wird die Benennung „Bimekizumab“ verwendet.

In die Studie BE RADIANT wurden insgesamt 743 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Bimekizumab Q4W (N = 373) und Secukinumab Q4W (N = 370) zugeteilt.

Abbildung 2 stellt das Design der Studie BE RADIANT schematisch dar.

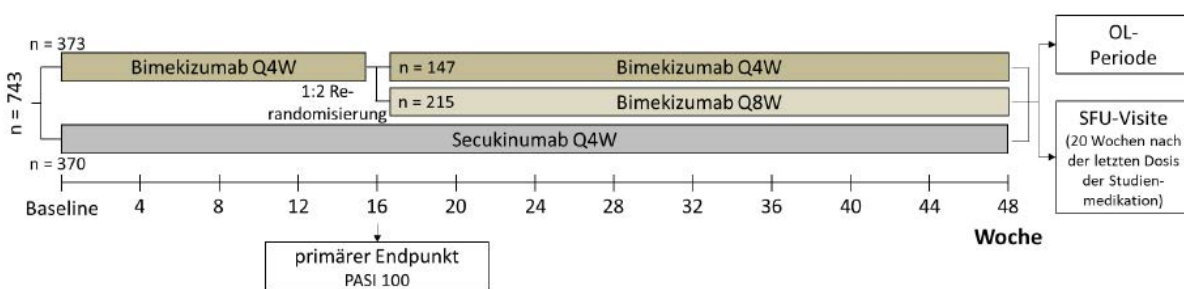


Abbildung 2: Studie BE RADIANT, schematische Darstellung des Studiendesigns

Das Design der Studie umfasst eine Screeningphase (2 bis 5 Wochen), der sich eine 48-wöchige aktiv kontrollierte, doppelt verblindete Behandlungsphase anschloss (letzte Dosis der Studienmedikation zu Woche 44). Nach den ersten 16 Behandlungswochen wurde der Bimekizumab-Q4W-Arm geteilt und die Patientinnen und Patienten randomisiert in einem Verhältnis von 1:2 einer Behandlung mit Bimekizumab in 4-wöchigen Intervallen (Q4W, N = 147) bzw. 8-wöchigen Intervallen (Q4W/Q8W, N = 215) zugeteilt. Nach Abschluss der verblindeten Behandlungsphase konnten die Patientinnen und Patienten an einer 96-wöchigen open-label Phase teilnehmen. Unabhängig von der Teilnahme an der open-label Phase, ist eine Nachbeobachtungsvisite 20 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation für alle Patientinnen und Patienten geplant. Zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts hatten alle Patientinnen und Patienten die Visite zu Woche 48 abgeschlossen. Die vorliegende Bewertung basiert auf den Daten der aktiv kontrollierten Behandlungsphase. Wie auch im Fall der Studie BE SURE wird der Bimekizumab-Q4W-Arm aufgrund der nicht zulassungskonformen Dosierung für die Bewertung nicht herangezogen [13].

Zur besseren Lesbarkeit wird für den zulassungskonform dosierten Bimekizumab-Q4W/Q8W-Arm der Studie BE RADIANT die Benennung „Bimekizumab“ und für den Secukinumab Q4W-Arm die Bezeichnung „Secukinumab“ verwendet.

Eine Stratifizierung erfolgte in beiden Studien nach Region (Nordamerika, Westeuropa, Zentral- und Osteuropa, Asien und Australien) und vorangegangener Biologika-Therapie (ja vs. nein).

Die ko-primären Endpunkte der BE SURE Studie sind PASI 90 und ein IGA-Wert von 0 oder 1 bei gleichzeitiger Verbesserung um mindestens 2 Skalenpunkte zu Woche 16 im Vergleich zu Studienbeginn. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Remission (PASI 100) zu Woche 24, Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen.

Der primäre Endpunkt der Studie BE RADIANT ist Remission (PASI 100) zu Woche 16. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte sind Remission (PASI 100 zu Woche 48), Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen.

Datenschnitte

Für die Studie BE SURE liegen 2 Datenschnitte vor:

- Datenschnitt vom 28.10.2019: präspezifizierte Interimsanalyse nach insgesamt 56 Wochen Behandlung (16 Wochen Initialphase + 40 Wochen Erhaltungsphase)
- Datenschnitt vom 26.02.2020 (Datum der letzten Visite): finale Analyse nach der finalen Visite der letzten Patientin oder des letzten Patienten einschließlich Nachbeobachtungsvisite 20 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation

Der pU legt in seinem Dossier Analysen der Daten nach 24 Wochen Behandlung basierend auf dem 1. Datenschnitt vom 28.10.2019 vor.

Für die Studie BE RADIANT liegt 1 Datenschnitt vor:

- Datenschnitt vom 29.06.2020: präspezifizierte Interimsanalyse nach insgesamt 48 Wochen Behandlung (16 Wochen Initialphase + 32 Wochen Erhaltungsphase)

Der pU legt in seinem Dossier Analysen der Daten nach 48 Wochen Behandlung basierend auf dem Datenschnitt vom 29.06.2020 vor.

Behandlung weicht von den Fachinformationen ab

Die Behandlung beider Studien entsprach sowohl in den Bimekizumabarmen als auch im Adalimumab- bzw. Secukinumabarm im Wesentlichen der jeweiligen Fachinformation [11-13]. Folgende Punkte sind zu erwähnen, bleiben jedoch ohne Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die Patientinnen und Patienten der Studie BE SURE sollten in beiden Bimekizumabarmen zunächst alle 4 Wochen eine Bimekizumab-Gabe bis einschließlich Woche 16 erhalten. Nach Woche 16 sollte das 4-wöchige Dosierungsintervall für den Q4W-Arm beibehalten werden. Dieses Dosierungsschema entspricht nicht der Fachinformation, weshalb dieser Behandlungsarm für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant ist. Im Q4W/Q8W-Arm dagegen wurde die Gabe von Bimekizumab von einem 4-wöchigen Intervall auf ein 8-wöchiges umgestellt, wie in der Fachinformation vorgesehen. Die Verblindung wurde im Q4W/Q8W-Arm durch zusätzliche Placebo Injektionen zu Woche 20, 28, 36, 44 und 52 gewährleistet. Von den 161 Patientinnen und Patienten im Bimekizumab-Q4W/Q8W-Arm erhielten jedoch abweichend vom Studienprotokoll 24 Patientinnen und Patienten (15 %) in Woche 20 noch einmal Bimekizumab anstelle einer Placebo-Behandlung. Der pU gibt in Modul 4 A an, dass Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der betroffenen Patientinnen und Patienten für die sekundären Endpunkte PASI 90, PASI 100 und IGA Ansprechen zu Woche 24, zeigten, dass die Fehldosierung die Gesamtaussage nicht beeinflussen würde.
- Bei Patientinnen und Patienten, die nach 16 Wochen auf die Behandlung nicht angesprochen haben, sollte gemäß der Fachinformation von Bimekizumab, Adalimumab und Secukinumab, je nach Wirkstoff ein Absetzen der Behandlung sorgfältig geprüft bzw. in Erwägung gezogen werden. In den Studienunterlagen beider Studien wird diesbezüglich nur angegeben, dass ein Therapieabbruch aufgrund von nicht vorhandenem Ansprechen (mindestens 4 Wochen einen anhaltenden IGA von ≥ 3) zu Woche 28 in Erwägung gezogen werden sollte. Gemäß den Angaben des pU in Modul 4 A und Modul 4 B ist für die Teilpopulationen in Fragestellung 1 kein Studienabbruch aufgrund von nicht vorhandenem Ansprechen erfasst worden. Für die Teilpopulation in Fragestellung 2 gab es jeweils ein Studienabbruch in der Studie BE SURE und 4 Studienabbrecher im Secukinumabarm der Studie BE RADIANT aufgrund von fehlendem Ansprechen (siehe jeweils Abschnitt 2.3.2.2 und Abschnitt 2.4.2.2). Dennoch bleibt unklar, ob bei weiteren Patientinnen und Patienten bis Woche 16 die Behandlung nicht angesprochen hatte.
- Gemäß der Fachinformation von Adalimumab kann bei Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen nach 16 Wochen mit einer Behandlung mit 40 mg Adalimumab alle 2 Wochen eine Dosiserhöhung (40 mg wöchentlich oder 80 mg 2-wöchentlich) von Nutzen sein; diese individuelle Dosisanpassung war in der BE SURE Studie nicht vorgesehen und wird im Dossier vom pU als nicht relevant für die Ergebnisse gewertet, da es keine Studienabbrüche aufgrund von fehlendem Ansprechen gab.
- Bei einigen Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 120 kg, die bis Woche 16 keine vollständige Symptombefreiheit der Haut erreicht haben, könnte gemäß der Fachinformation von Bimekizumab ein 4-wöchiges Dosisintervall das Ansprechen verbessern. Dies wird vom pU weder in den Studienunterlagen noch im Dossier adressiert. Aus den vorliegenden Unterlagen ist auch nicht ersichtlich wie viele Patientinnen und Patienten hiervon betroffen sind. Die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten in beiden Studien hatte ein Körpergewicht von unter 100 kg.

Es wird davon ausgegangen, dass die genannten Abweichungen keinen relevanten Einfluss auf die Studienergebnisse haben.

Definition des Schweregrads der Erkrankung in den Studien

Die Definition der Schweregrade der Plaque-Psoriasis ist allgemein nicht einheitlich. So sieht beispielsweise die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) einen PASI > 10 oder eine BSA > 10 % als geeignete Operationalisierung für eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis an [14]. Der Europäische Konsensus von 2011 definiert eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis als „(BSA > 10 oder PASI > 10) und Dermatology Life Quality Index (DLQI) > 10“ [15]. Die EuroGuiDerm Leitlinie von 2020 [16] bietet neben der Definition von 2011 auch mehrere Definitionen ohne spezifische Schwellenwerte. Die deutsche S3 Leitlinie [17], die auf der EuroGuiDerm Leitlinie basiert, definiert eine mittelschwere bis schwere Psoriasis wie im Europäischen Konsensus als „(BSA > 10 oder PASI > 10) und DLQI > 10“. Zusätzlich gibt die Leitlinie „Upgrade-Kriterien“ an, bei deren Vorliegen unabhängig von den zuvor genannten Kriterien ebenfalls eine Einordnung als mittelschwere bis schwere Psoriasis erfolgt. Zu diesen Kriterien gehören u. a. eine ausgeprägte Erkrankung von sichtbaren Arealen oder der Kopfhaut, Erkrankung der Handflächen und Fußsohlen, Onycholyse oder Onychodystrophie von mindestens 2 Fingernägeln [17].

In den Studien BE SURE und BE RADIANT wurde mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis definiert als PASI \geq 12 und BSA \geq 10 und IGA \geq 3. Der DLQI als weiteres mögliches Kriterium für den Schweregrad einer Plaque-Psoriasis war kein Einschlusskriterium in den Studien BE SURE und BE RADIANT. Der mittlere DLQI lag in beiden Studien zum Studienbeginn zwischen 8 und 10 und damit knapp unter dem Schwellenwert der S3 Leitlinie. Die Patientenpopulationen beider Studien umfassten jedoch einen hohen Anteil an Patientinnen und Patienten mit Beteiligung der Fingernägel, Handflächen und Fußsohlen, wie auch der Kopfhaut.

Vor diesem Hintergrund stellt die Schweregraddefinition des pU für die vorliegende Nutzenbewertung auch ohne Berücksichtigung des DLQI eine hinreichende Abbildung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis dar. In Bezug auf den PASI wurden in den Studien Patientinnen und Patienten mit PASI-Werten zwischen 10 und 12, die ebenfalls eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis aufweisen können, nicht untersucht.

Für die Fragestellung 1 relevante Teilpopulation

In beide Studien wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die nach Einschätzung des Prüfarztes eine systemische Therapie und / oder Fototherapie infrage kam und für die eine Therapie mit der jeweiligen Vergleichsmedikation (Adalimumab bzw. Secukinumab) gemäß lokaler Fachinformation geeignet war. Die Populationen der beiden Studien waren demnach weiter gefasst als die Population der hier untersuchten Fragestellung 1 (Patientinnen und Patienten, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine konventionelle Therapie nicht infrage kommt). Der pU legt deshalb die Ergebnisse jeweils einer Teilpopulation vor.

Der pU schließt in Fragestellung 1 nur diejenigen Patientinnen und Patienten der beiden Studien BE SURE und BE RADIANT ein, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch keine systemische Psoriasis-Therapie erhalten hatten und laut pU nicht für eine konventionelle Therapie infrage kamen.

Die Nichteignung einer konventionellen systemischen Therapie ergibt sich laut deutscher S3-Leitlinie aus Faktoren, bei deren Vorliegen ein ausreichender Therapieerfolg mit einer konventionellen, systemischen Therapie nicht zu erwarten ist. Zu diesen Kriterien zählen u. a. eine besonders schwere Ausprägung der Psoriasis (z. B. PASI \geq 20) oder eine besonders schwere Beeinträchtigung der Lebensqualität (z. B. DLQI \geq 15) oder eine schwere Beteiligung der Fingernägel oder der Kopfhaut [17]. Da auch individuelle Kriterien in die Einschätzung des Arztes einfließen, hat der G-BA dazu die Empfehlung ausgesprochen, im Falle einer Entscheidung für die erstmalige systemische Therapie mit einer nicht konventionellen Therapie aufgrund individueller Kriterien nach Maßgabe des Arztes die klinischen Kriterien zu dokumentieren. Der pU gibt in seinem Dossier keine weiteren spezifischen Kriterien an, an denen die Nichteignung einer konventionellen systemischen Therapie festgemacht wurde. Im Dossier führt der pU nur die insgesamt hohe Krankheitslast des Patientenkollektivs als hinreichende Begründung zum Einschluss in Fragestellung 1 an.

Auch anhand der im Dossier dargestellten Patientencharakteristika der Teilpopulation des pU kann nicht nachvollzogen werden, ob tatsächlich für alle Patientinnen und Patienten der Teilpopulation des pU eine konventionelle Therapie nicht infrage kam. Der PASI-Wert lag im Median in beiden Studien bei ca. 17, wobei nur ca. 20-30 % der Patientinnen und Patienten einen PASI-Wert von \geq 20 aufwiesen (siehe Tabelle 8). In beide Studien wurden Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis, Kopfhaut-, Handflächen- und Fußsohlenbeteiligung zu Studienbeginn eingeschlossen. Dabei hatte der Großteil der Patientinnen und Patienten (> 90 %) eine Kopfhautbeteiligung, nur etwa die Hälfte eine Nagelpsoriasis und weniger als ein Drittel eine Beteiligung der Handflächen und Fußsohlen. Der DLQI liegt im Mittel bei 8 bis 10 in beiden Studien.

Zusammenfassend bleibt aus den aggregierten Daten des pU unklar, ob tatsächlich alle einzelnen Patientinnen und Patienten der Teilpopulation Fragestellung 1 zuzuordnen sind und welche konkreten Kriterien jeweils zur Auswahl geführt haben. Informationen zu den einzelnen individuellen Abwägungen und Einschätzungen zur Therapieentscheidung durch den Arzt liegen nicht vor. Dies führt jedoch nicht zum Ausschluss der beiden Studien in dieser Fragestellung 1. Vielmehr wird davon ausgegangen, dass auf Basis der Ergebnisse der Studien Aussagen zum Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich sind. Die beschriebenen Unklarheiten fließen jedoch in die Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse mit ein (siehe Abschnitt 2.3.2.2).

Die für die Beantwortung der Fragestellung 1 herangezogenen Teilpopulationen entsprechen für beide Studien etwa einem Drittel der ursprünglich auf die Studienarme randomisierten Patientinnen und Patienten. Insgesamt erfüllten in der Studie BE SURE 45 Patienten im

Bimekizumabarm und 49 Patienten im Adalimumabarm die Einschlusskriterien des pU für die Fragestellung 1. In der Studie BE RADIANT waren es 58 Patienten im Bimekizumabarm und 98 Patienten im Secukinumabarm.

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie) (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	BE SURE		BE RADIANT	
	Bimekizumab	Adalimumab	Bimekizumab	Secukinumab
	N ^a = 45	N ^a = 49	N ^a = 58	N ^a = 98
Alter [Jahre], MW (SD)	42 (14)	46 (15)	45 (15)	43 (15)
Geschlecht [w / m], %	20 / 80	35 / 65	26 / 74	36 / 64
Gewicht [kg], MW (SD)	92,6 (21,7)	94,5 (26,0)	93,3 (21,5)	89,3 (20,4)
Gewicht [kg], n (%)				
≤ 100	30 (67)	32 (65)	40 (69)	74 (76)
> 100	15 (33)	17 (35)	18 (31)	24 (24)
Abstammung, n (%)				
weiß	36 (80)	43 (88)	55 (95)	92 (94)
asiatisch	7 (16)	2 (4)	0 (0)	3 (3)
andere	2 (4) ^b	4 (8) ^b	3 (5) ^c	3 (3) ^c
Region, n (%)				
Nordamerika	35 (78)	33 (67)	24 (41)	53 (54)
Westeuropa	1 (2)	1 (2)	3 (5)	18 (18)
Zentral- und Osteuropa	7 (16)	13 (27)	22 (38)	21 (21)
Asien und Australien	2 (4)	2 (4)	9 (16)	6 (6)
PASI, MW (SD)	18,4 (5,4)	18,7 (5,9)	17,5 (4,3)	18,1 (5,3)
PASI, Median [Min; Max]	17,1 [12,0; 36,5]	16,3 [12,0; 35,8]	16,9 [7,9; 29,7]	17,4 [12,0; 35,7]
PASI, n (%)				
< 20	31 (69)	34 (69)	46 (79)	71 (72)
≥ 20	14 (31)	15 (31)	12 (21)	27 (28)
Beteiligung der Fingernägel (mNAPSI > 0), n (%)				
ja	29 (64)	24 (49)	29 (50)	41 (42)
nein	16 (36)	25 (51)	29 (50)	57 (58)
Beteiligung der Fingernägel (mNAPSI), MW (SD) ^d	12,4 (10,7)	13,8 (10,9)	17,9 (13,7)	20,2 (24,5)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie) (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	BE SURE		BE RADIANT	
	Bimekizumab	Adalimumab	Bimekizumab	Secukinumab
	N ^a = 45	N ^a = 49	N ^a = 58	N ^a = 98
Kopfhautbeteiligung (Kopfhaut-IGA Grad), n (%)				
0 (erscheinungsfrei)	1 (2)	6 (12)	4 (7)	5 (5)
1 (fast erscheinungsfrei)	1 (2)	3 (6)	0 (0)	4 (4)
2 (mild)	13 (29)	12 (24)	10 (17)	20 (20)
3 (moderat)	21 (47)	22 (45)	36 (62)	56 (57)
4 (schwer)	9 (20)	6 (12)	8 (14)	13 (13)
Beteiligung der Handflächen- und Fußsohlen (pp-IGA Grad), n (%)				
0 (erscheinungsfrei)	29 (64)	35 (71)	40 (69)	79 (81)
1 (fast erscheinungsfrei)	5 (11)	6 (12)	5 (9)	2 (2)
2 (mild)	6 (13)	5 (10)	7 (12)	3 (3)
3 (moderat)	5 (11)	1 (2)	4 (7)	11 (11)
4 (schwer)	0 (0)	2 (4)	2 (3)	3 (3)
Psoriasis-Arthritis (PGADA > 0)				
ja	38 (84)	42 (86)	40 (69)	56 (57)
nein	7 (16)	7 (14)	18 (31)	42 (43)
DLQI, MW (SD)	10,1 (6,2)	9,4 (7,6)	8,5 (6,1)	10,2 (6,3)
Dauer der Erkrankung [Jahre], MW (SD)	13,5 (10,0)	11,9 (10,7)	13,2 (11,5)	13,1 (11,3)
Schweregrad (IGA Grad), n (%) ^e				
2 (mild)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	0 (0)
3 (moderat)	32 (71)	35 (71)	43 (74)	71 (72)
4 (schwer)	13 (29)	14 (29)	13 (22)	27 (28)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%) ^f	3 (7)	6 (12)	2 (3)	17 (17)
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. b. darunter schwarz / andere / gemischt, eigene Berechnung c. darunter schwarz / Indianer oder Ureinwohner Alaskas / Ureinwohner Hawaiis oder anderer Pazifikstaaten, eigene Berechnung d. nur Patientinnen und Patienten, die eine Beteiligung der Fingernägel zu Studienbeginn hatten e. Laut Einschlusskriterien in beiden Studien sollten nur Patientinnen und Patienten mit IGA ≥ 3 eingeschlossen werden. f. In beiden Studien gab es keine Todesfälle. IGA: Investigator's Global Assessment; k. A.: keine Angabe; m: männlich; Min: Minimum; Max: Maximum; mNAPSI: modifizierter Nagelpsoriasis-Schweregrad-Index; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; pp-IGA: palmoplantares-IGA; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich				

Die Patientencharakteristika der Teilpopulationen sind sowohl zwischen den Studien als auch den Behandlungsarmen vor dem Hintergrund der relativ kleinen Fallzahlen weitgehend vergleichbar. Dies betrifft sowohl demografische Merkmale als auch Krankheitsmerkmale. In beiden Studien waren die Teilnehmenden im Mittel etwa 44 Jahre alt, mehrheitlich männlich und weiß. Dabei war in der Studie BE SURE der Anteil an männlichen Patienten und Patienten asiatischer Abstammung im Bimekizumabarm etwas höher als im Adalimumabarm. Fast doppelt so viele Patientinnen und Patienten im Adalimumabarm der Studie BE SURE und im Bimekizumabarm der Studie BE RADIANT stammten aus Zentral- und Osteuropa als im jeweiligen anderen Behandlungsarm.

Bei den Krankheitsmerkmalen zeigten sich Unterschiede bei dem Anteil der Patientinnen und Patienten mit bekannter Psoriasis-Arthritis. Dabei lag der Anteil im Bimekizumabarm der Studie BE RADIANT höher als im Secukinumabarm. Der PASI-Wert lag im Mittel bei 18 bis 19, wobei ca. 20 bis 30 % der Patientinnen und Patienten einen PASI-Wert von ≥ 20 aufwiesen.

Die mittlere Krankheitsdauer vor Studienbeginn betrug etwa 13 Jahre. In beide Studien wurden Patientinnen und Patienten mit Nagelpsoriasis, Kopfhaut-, Handflächen- und Fußsohlenbeteiligung zu Studienbeginn eingeschlossen. Dabei hatte der Großteil der Patientinnen und Patienten (> 90 %) eine Kopfhautbeteiligung, etwa die Hälfte eine Nagelpsoriasis und weniger als ein Drittel eine Beteiligung der Handflächen und Fußsohlen.

In Bezug auf die Anzahl der Studienabbrecher lag der Anteil im Bimekizumabarm bei 7 % in der Studie BE SURE und 2 % in der Studie BE RADIANT, und jeweils bei 12 % im Adalimumab- bzw. Secukinumabarm. Zu der Anzahl an Therapieabbrechern macht der pU für die relevanten Teilpopulationen keine Angaben.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab

Studie	Verblindung						Verzerrungspotenzial auf Studienebene
	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	
BE SURE	ja	ja	ja	ja	ja	nein	niedrig
BE RADIANT	ja	ja	ja	ja	ja	nein	niedrig

RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU stellt fest, dass die Ergebnisse der beiden Studien BE SURE und BE RADIANT auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien. Dies leitet er aus den folgenden Sachverhalten ab:

In beiden Studien entspräche die Krankheitsschwere nach Klassifikation des europäischen Konsensus, auf die sich auch die deutsche S3-Leitlinie bezieht, einer mittelschweren bis schweren Psoriasis (PASI > 10 oder BSA > 10; DLQI > 10). Der pU nimmt einen Abgleich der Charakteristika der Studienpopulationen mit denen des deutschen Psoriasis-Registers PsoBest und dem Schweizer Register Swiss Dermatology Network for Targeted Therapies [18] vor und beschreibt, dass die Studienpopulation und die Zielpopulation im Hinblick auf die gängigen Patientencharakteristika (Alter, Gewicht, Geschlecht, Komorbiditäten und Krankheitsdauer) vergleichbar seien.

Des Weiteren beschreibt der pU, dass auch die Therapieempfehlung der deutschen S3-Leitlinie eine Behandlung mit einem Biologikum für die Patientinnen und Patienten vorsähe, die anhand der definierten Einschlusskriterien in die Studien aufgenommen worden seien. Die Ausschlusskriterien der Studien würden die Kontraindikationen der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigen. Auch die Studiendosierungen von Bimekizumab und den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprächen den in Deutschland zugelassenen Dosierungen. Zur Beurteilung der Wirksamkeit, seien auch die patientenrelevanten Endpunkte erhoben worden, die auf Empfehlung der deutschen S3-Leitlinie auch im klinischen Alltag routinemäßig zur Beurteilung des Therapieansprechens erhoben werden.

Der pU legt keine weiteren Informationen auch nicht für die relevanten Teilpopulationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Remission (PASI 100)
 - Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (Kopfhaut-IGA 0)
 - Erscheinungsfreiheit der Handflächen und Fußsohlen (palmoplantares [pp]-IGA 0)

- Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (modified Nail Psoriasis Severity Index [mNAPSI 100])
- patientenberichtete Symptomfreiheit Patient Symptom Diary (PSD)
- patientenberichtete Symptomatik Patient Global Assessment
- Gesundheitszustand (European Quality of Life – 5 Dimensions [EQ-5D] visuelle Analogskala [VAS])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - $DLQI \leq 1$
 - Short Form-36 Health Survey Version 2 (SF-36v2)
- Nebenwirkungen
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Systemorganklasse [SOC])
 - Pilzinfektionen (High Level Group Term [HLGT])

Qualitative Zusammenfassung der Ergebnisse

Grundsätzlich ist eine zusammenfassende Betrachtung der beiden Studien trotz der unterschiedlichen Wirkstoffe in den Vergleichsarmen möglich, da die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie als gleichwertig erachtet werden. Jedoch liegen unterschiedlich lange Behandlungszeiträume vor. Während für die Studie BE RADIANT Ergebnisse zu Woche 32 und zu Woche 48 vorliegen, sind für die Studie BE SURE aufgrund des Wechsels von Adalimumab auf Bimekizumab im Vergleichsarm lediglich die Ergebnisse zu Woche 24 relevant. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für die Studie BE SURE die Auswertungen zu Woche 24 und für die Studie BE RADIANT zu Woche 48 herangezogen. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zu Woche 32 oder 48 der Studie BE RADIANT mit denen zu Woche 24 der Studie BE SURE ist aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeit nicht sachgerecht. Es wird stattdessen eine qualitative Zusammenfassung der Studien vorgenommen. Die Ergebnisse zum PASI der Studie BE RADIANT zu Woche 32 werden ergänzend in Anhang B dargestellt.

Bei einer chronischen Erkrankung wie der Plaque-Psoriasis sind längere Studiendauern aufgrund der längeren Beobachtungszeit vorzuziehen, um die Nachhaltigkeit der Effekte einschätzen zu können. Für die qualitative Zusammenfassung wird deshalb die Studie BE RADIANT als Anker genutzt, da sie aufgrund der längeren Studiendauer als aussagekräftigere Studie betrachtet wird. Die Bewertung der Aussagesicherheit und des Ausmaßes beruht zunächst auf den Ergebnissen der aussagekräftigeren Studie BE RADIANT. Die Ergebnisse der aussagekräftigeren Studie werden dabei nicht durch die Ergebnisse der Studie BE SURE infrage gestellt. Sind die Ergebnisse beider Studien bei gleicher Effektrichtung statistisch

signifikant, können die Ergebnisse der Studie BE SURE die Aussagesicherheit der Studie BE RADIANT erhöhen, sofern keine weiteren Aspekte die Aussagesicherheit beeinträchtigen. In der vorliegenden Fragestellung ergeben sich jedoch übergeordnet Unsicherheiten hinsichtlich der von pU vorgelegten Teilpopulation zur Fragestellung 1 (siehe Abschnitt 2.3.1.2). Dabei bleibt unsicher, ob tatsächlich für alle Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation für Fragestellung 1 eine konventionelle systemische Therapie nicht geeignet war. Dies wird bei der Ableitung der Aussagesicherheit der Ergebnisse berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.3.2.2). Für die Ausmaßbestimmung wird aufgrund der längeren Beobachtungszeit das Ergebnis der Studie BE RADIANT herangezogen.

Auswahl der relevanten Operationalisierungen

Der pU legt für die von ihm herangezogenen Endpunkte zum Teil verschiedene Auswertungen (u. a. Responderanalysen mit unterschiedlichen Schwellenwerten, Ereigniszeitanalysen und Veränderungen im Studienverlauf) vor. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für die Endpunkte Remission (PASI 100), Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (mNAPSI 100), Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (Kopfhaut-IGA = 0) und der Handflächen und Fußsohlen (pp-IGA = 0), patientenberichtete Symptommfreiheit (PSD items = 0), sowie DLQI (0 oder 1) Auswertungen über den Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignis zu Woche 24 bzw. 48 herangezogen. Für den Morbiditätsendpunkt Gesundheitszustand gemessen über die EQ-5D VAS und die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den SF-36 werden Auswertungen zur mittleren Änderung aus dem gemischten Modell mit wiederholten Messungen (MMRM) herangezogen. Für die Endpunkte Gesamtmortalität, SUEs, Abbruch wegen UEs sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) und Pilzinfektionen (HLGT) werden Auswertungen über den Anteil an Patientinnen und Patienten mit Ereignis bis Woche 24 bzw. 48 herangezogen.

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) einerseits für den Endpunkt Patient Global Assessment keine Daten vorlegt und andererseits weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie)

Studie	Endpunkte														
	Gesamtmortalität	Remission (PASI 100 ^a)	Patientenberichtete Symptombefreiheit (PSD ^b)	Patientenberichtete Symptomatik (Patient Global Assessment)	Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (Kopfhaut-IGA ^c)	Erscheinungsfreiheit der Handflächen und Fußsohlen (pp-IGA ^d)	Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (mNAPSI 100 ^e)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI ^f)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)	Pilzinfektionen (HLGT, UEs) ^e	
BE SURE	ja	ja	ja	nein ^f	ja	nein ^g	nein ^g	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	
BE RADIANT	ja	ja	ja	nein ^f	ja	nein ^g	nein ^g	ja	ja	nein ^h	ja	ja	ja	ja	

a. Verbesserung des Wertes um 100 % gegenüber Studienbeginn
 b. Operationalisiert als Domänenscore = 0. In der Studie BE SURE wurden 14 Domänen erhoben, von denen der pU nur Daten zu den Domänen Juckreiz, Schmerz, Schuppung, Rötung und Brennen vorlegt; in der BE RADIANT wurden nur die 3 Domänen Juckreiz, Schmerz und Schuppung erhoben.
 c. Operationalisiert als Kopfhaut- bzw. pp-IGA = 0
 d. Operationalisiert als DLQI ≤ 1
 e. HLGT „Infektionserkrankungen durch Pilze“; die Ereignisse beruhen vorrangig auf dem PT „orale Candidose“
 f. keine Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Text der vorliegenden Dossierbewertung
 g. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Text der vorliegenden Dossierbewertung
 h. Endpunkt nicht erhoben

DLQI: Dermatology Life Quality Index; HLGT: Begriff für die Gruppe auf hoher Ebene; IGA: Investigator's Global Assessment; mNAPSI: modifizierter Nail Psoriasis Severity Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; pp: palmoplantar; PSD: Psoriasis-Tagebuch; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form 36-Item Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Nicht für alle der in Tabelle 10 aufgeführten Endpunkte liegen im Dossier des pU verwertbare Daten vor. Dies wird nachfolgend erläutert.

Auswahl der relevanten Auswertungen für die Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei der Plaque-Psoriasis handelt es sich um eine chronisch verlaufende Erkrankung mit fluktuierender Ausprägung der Symptomatik. Operationalisierungen, in denen der zeitliche Verlauf der Änderungen in der Symptomatik mitberücksichtigt wird (zum Beispiel gemessen als Area under the Curve), würden den Krankheitsverlauf adäquater abbilden als Ereigniszeitanalysen oder Analysen zu einem bestimmten Zeitpunkt (beispielsweise zu Woche

24 bzw. 48). Ereigniszeitanalysen betrachten jeweils nur das 1. Ereignis ohne Berücksichtigung des weiteren Verlaufs des jeweiligen Symptoms. Auswertungen zum Ende der Studie lassen hingegen keine Aussage darüber zu, ob der zu diesem Zeitpunkt beobachtete Effekt während des Studienverlaufs stabil bleibt. Aus den verfügbaren Verlaufskurven (siehe Anhang C) lässt sich aber erkennen, dass die Effekte über den Studienverlauf stabil bleiben. Aus diesem Grund können die Responderanalysen für die Bewertung der Endpunkte herangezogen werden.

Morbidität – Patientenberichtete Symptomfreiheit (PSD-Juckreiz, PSD-Schmerz, PSD-Schuppung, PSD-Rötung, PSD-Brennen)

Der pU legt ein selbst entworfenes elektronisches Tagebuch als Messinstrument zur Erhebung patientenrelevanter Psoriasis-Symptomatik vor. Das Tagebuch enthält 14 Domänen, die die verschiedenen Aspekte der Erkrankung und deren Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten berücksichtigen sollen: Darunter fallen Juckreiz, Schmerz, Schuppung, Rötung, Brennen, Rissbildung, Trockenheit, Reizung, Empfindlichkeit, Läsionen, Verdickung, Abgeschlagenheit, Verlegenheit und Kleiderwahl. Für die BE SURE Studie wurden alle 14 Domänen täglich erhoben. Der pU legt aber im Dossier für nur 5 Domänen Ergebnisse vor (Juckreiz, Schmerz, Schuppung, Rötung, Brennen). In der BE RADIANT wurden dagegen nur 3 der 14 Domänen (Juckreiz, Schmerz, Schuppung) zunächst alle 4 Wochen anschließend alle 16 Wochen erhoben und im Dossier dargestellt. Hierdurch fehlen Daten zu wichtigen Psoriasis-Symptomen, insbesondere zur Rissbildung und zu Blutungen (in der BE RADIANT auch Rötung und Brennen). Die selektive Auswahl und Darstellung bzw. die selektive Erhebung von Endpunkten des pU ist somit nicht sachgerecht.

In die vorliegende Nutzenbewertung werden die genannten Einzelitems dennoch als separate Endpunkte eingeschlossen, da diese augenscheinlich valide sind. Dies entspricht dem Vorgehen des pU. Zusätzlich sei darauf hingewiesen, dass es bereits hinreichend validierte Instrumente zur vollständigen Erhebung der Psoriasis-Symptomatik gibt, wie z. B. das Psoriasis Symptom and Sign Diary (PSSD) [19] oder den Psoriasis Symptom Inventory (PSI) [20].

Morbidität – Patientenberichtete Symptomatik (Patient Global Assessment)

Der patientenrelevante Endpunkt Patient Global Assessment wurde in beiden Studien als Teil des Tagebuches erhoben. Der pU legt allerdings in Modul 4 A seines Dossiers keine Daten dazu vor.

Morbidität – Erscheinungsfreiheit Kopfhaut, Fingernägel, Handflächen und Fußsohlen (Kopfhaut-IGA, mNAPSI 100 und pp-IGA)

Bei der Auswertung des Kopfhaut-IGA war laut den Studienprotokollen das Ansprechen ursprünglich als das Erreichen von Grad 0 (erscheinungsfrei) oder 1 (fast erscheinungsfrei) definiert. Für das Dossier legt der pU eine Post-hoc-Analyse vor, in welcher Ansprechen als Erreichen von Kopfhaut-IGA Grad 0 definiert ist, bei gleichzeitiger Verbesserung um mindestens 2 Punkte. Die vorliegende Operationalisierung ist für die Nutzenbewertung geeignet, da die Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (IGA = 0) als patientenrelevant angesehen wird.

In die Auswertung zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (Kopfhaut-IGA = 0) gingen nur Patientinnen und Patienten ein, die bereits zu Studienbeginn eine Psoriasis mit einem Grad von mindestens 2 an der Kopfhaut (Kopfhaut-IGA \geq 2) aufwiesen. Zwar wäre eine Auswertung auf Basis aller randomisierten Patientinnen und Patienten notwendig gewesen. Diese Operationalisierung berücksichtigt aber ca. 89 % bzw. 92 % der für Fragestellung 1 relevanten randomisierten Patientinnen und Patienten der Studien BE SURE bzw. BE RADIANT, sodass in die Auswertung Ergebnisse eines ausreichend hohen (> 80 %) Anteils der randomisierten Patientinnen und Patienten eingingen. Der Endpunkt ist damit für die vorliegende Bewertung geeignet.

In die Auswertung zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem mNAPSI 100 gingen nur Ergebnisse von Patientinnen und Patienten ein, die bereits zu Studienbeginn eine Psoriasis an den Fingernägeln (mNAPSI > 0) aufwiesen. Diese Operationalisierung berücksichtigt lediglich ca. 57 % bzw. 46 % der für Fragestellung 1 relevanten randomisierten Patientinnen und Patienten der Studien BE SURE bzw. BE RADIANT und schließt daher einen bedeutenden Teil der Studienpopulation von der Analyse aus. Patientinnen und Patienten, bei denen im Laufe der Studie Symptome neu auftreten oder sich verschlechtern werden über diese Auswertung zudem nicht erfasst.

Auch in die Auswertung zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem pp-IGA = 0 gingen nur Ergebnisse von Patientinnen und Patienten ein, die bereits zu Studienbeginn eine Psoriasis mit einem Grad von mindestens 2 an den Handflächen und Fußsohlen (pp-IGA \geq 2) aufwiesen. Hierbei werden lediglich jeweils ca. 20 % der für Fragestellung 1 relevanten randomisierten Patientinnen und Patienten für beide Studien berücksichtigt, ein bedeutender Teil der Studienpopulation ist von der Analyse ausgeschlossen. Patientinnen und Patienten mit einer fast erscheinungsfreien Psoriasis (pp-IGA = 1) und diejenigen, bei denen im Laufe der Studie Symptome neu auftreten oder sich verschlechtern, werden über diese Auswertung zudem nicht erfasst.

Für die Endpunkte Erscheinungsfreiheit der Handflächen und Fußsohlen und Erscheinungsfreiheit der Fingernägel wäre ebenfalls eine Auswertung auf Basis aller randomisierten Patientinnen und Patienten notwendig gewesen. Diese liegen jedoch nicht vor. Da der Anteil der in die Auswertung eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu gering ist, sind die Ergebnisse dieser Endpunkte nicht verwertbar. Die vom pU vorgelegten Auswertungen für mNAPSI 100 und pp-IGA werden daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Für die Ergebnisse zu mNAPSI 100 und pp-IGA siehe die ergänzende Darstellung in Anhang B.

2.3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie)

Studie	Studienebene	Endpunkte													
		Gesamtmortalität	Remission (PASI 100 ^a)	Patientenberichtete Symptombefreiheit (PSD ^b)	Patientenberichtete Symptomatik (Patient Global Assessment)	Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (Kopfhaut-IGA ^c)	Erscheinungsfreiheit der Handflächen und Fußsohlen (pp-IGA ^c)	Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (mNAPSI 100 ^a)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI ^d)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC,UEs)	Pilzinfektionen (HLGT, UEs) ^e
BE SURE	N	N	H ^f	H ^f	– ^g	H ^{f,h}	– ⁱ	– ⁱ	H ^f	H ^j	H ^j	N	N	N	N
BE RADIANT	N	N	H ^f	H ^f	– ^g	H ^f	– ⁱ	– ⁱ	H ^f	– ^k	H ^{h,j}	N	N	N	N

a. Verbesserung des Wertes um 100 % gegenüber Studienbeginn
 b. Operationalisiert als Domänenscore = 0. In der Studie BE SURE wurden 14 Domänen erhoben, von denen der pU nur Daten zu den Domänen Juckreiz, Schmerz, Schuppung, Rötung und Brennen vorlegt; in der Studie BE RADIANT wurden nur die 3 Domänen Juckreiz, Schmerz und Schuppung erhoben.
 c. Operationalisiert als Kopfhaut- oder pp-IGA = 0
 d. Operationalisiert als DLQI ≤ 1
 e. HLGT „Infektionserkrankungen durch Pilze“; die Ereignisse beruhen vorrangig auf dem PT „orale Candidose“
 f. hohe und differenzielle Anteile NRI ersetzter Werte; siehe Tabelle 12
 g. keine Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung
 h. > 10 % fehlende Werte in der Auswertung; siehe Tabelle 12
 i. keine verwertbaren Daten; zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.3.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung
 j. zwischen den Therapiearmen Unterschied im Anteil fehlender Werte > 5 % in der Auswertung; siehe Tabelle 12
 k. Endpunkt nicht erhoben

DLQI: Dermatology Life Quality Index; H: hoch; HLGT: Begriff für die Gruppe auf hoher Ebene;
 IGA: Investigator's Global Assessment; mNAPSI: modifizierter Nail Psoriasis Severity Index; N: niedrig;
 NRI: non-Responder Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; pp: palmoplantar; PSD: Psoriasis-Tagebuch; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form 36-Item Health Survey; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu allen Endpunkten außer dem Endpunkt Gesamtmortalität und den Endpunkten zu Nebenwirkungen (SUEs, Abbruch wegen UEs, Infektionen und parasitäre Erkrankungen [SOC], sowie Pilzinfektionen [HLGT]) als hoch eingestuft. Der Grund dafür sind die hohen und differenziellen Anteile an Patientinnen und Patienten, die zum Teil mittels Non-Responder Imputation (NRI) ersetzt wurden (siehe Tabelle 12). Bei der NRI werden Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten als

Nichtansprecher gewertet. Jedoch ist nicht unbedingt davon auszugehen, dass der Grund für fehlende Werte ein Nichtansprechen ist. Zumindest war gemäß den Angaben des pU in Modul 4 A für Fragestellung 1 kein Studienabbruch aufgrund von fehlendem Ansprechen erfasst worden, weder in der Studie BE SURE (Woche 24) noch in der Studie BE RADIANT (Woche 48).

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen über die EQ-5D VAS ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial zusätzlich durch einen hohen Anteil an fehlenden Patientinnen und Patienten im Secukinumabarm der Studie BE RADIANT.

Für Endpunkte zur weiteren patientenberichteten Symptombefreiheit (insbesondere Rissbildung und Blutungen) liegen für beide Studien keine Daten vor.

Für die Endpunkte Erscheinungsfreiheit der Handflächen und Fußsohlen (pp-IGA = 0) und Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (mNAPSI 100) liegen aufgrund der Tatsache, dass die Auswertungen nur Patientinnen und Patienten mit mNAPSI > 0 bzw. pp-IGA ≥ 2 zu Studienbeginn umfassen, keine verwertbaren Daten vor.

Die vom pU in Modul 4A vorgelegten Sensitivitätsanalysen (Observed-Case-Analysen [BE SURE, BE RADIANT], Multiple Imputation [BE RADIANT]) sind nicht geeignet, die Aussagesicherheit für die Endpunkte zur Symptomatik und zu gesundheitsbezogener Lebensqualität zu erhöhen, da sie nur die Patientinnen und Patienten mit bestimmten Werten zu Studienbeginn berücksichtigen oder weil der Anteil der fehlenden Werte zu hoch und differenziell zwischen den Armen war.

Tabelle 12: Überblick über ersetzte Werte bei einzelnen Endpunkten der Studien BE SURE und BE RADIANT zur Einschätzung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials (Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie)

Endpunkt Zeitpunkt (Ersetzungsstrategie)	BE SURE		BE RADIANT	
	Bimekizumab (N = 45)	Adalimumab (N = 49)	Bimekizumab (N = 58)	Secukinumab (N = 98)
Studienabbrecher	3 (6,7)	6 (12,2)	2 (3,4)	17 (17,3)
Remission (PASI 100)				
N (%) in Auswertung (NRI)	45 (100)	49 (100)	58 (100)	98 (100)
ersetzte Werte (NRI), n (%)	2 (4,4)	6 (12,2)	4 (6,9)	19 (19,4)
Kopfhaut-IGA ^a				
N (%) in Auswertung (NRI)	43 (95,6)	40 (81,6)	54 (93,1)	89 (90,8)
ersetzte Werte (NRI), n (%)	2 (4,4)	5 (10,2)	4 (6,9)	15 (15,3)
pp-IGA ^a				
N (%) in Auswertung (NRI)	11 (24,4)	8 (16,3)	13 (22,4)	17 (17,3)
ersetzte Werte (NRI), n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (3,4)	4 (4,1)
mNAPSI 100 ^b				
N (%) in Auswertung (NRI)	29 (64,4)	24 (49,0)	29 (50,0)	41 (41,8)
ersetzte Werte (NRI), n (%)	2 (4,4)	2 (4,1)	2 (3,4)	8 (8,2)
PSD (alle Domänen ^c)				
N (%) in Auswertung (NRI)	44 (97,8)	48 (98,0)	58 (100)	98 (100)
ersetzte Werte (NRI), n (%)	15 (33,3)	13 (26,5)	4 (6,9)	19 (19,4)
DLQI ≤ 1				
N (%) in Auswertung (NRI)	45 (100)	49 (100)	58 (100)	98 (100)
ersetzte Werte (NRI), n (%)	2 (4,4)	6 (12,2)	4 (6,9)	19 (19,4)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)				
N (%) in Auswertung zum letzten Zeitpunkt	43 (95,6)	43 (87,8)	54 (93,1)	79 (80,6)
SF-36 PCS / MCS				
N (%) in Auswertung zum letzten Zeitpunkt	43 (95,6)	43 (87,8)	nicht erhoben	nicht erhoben
<p>a. Operationalisiert als Kopfhaut- bzw. pp-IGA = 0; ausgewertet wurden nur Patientinnen und Patienten, die zu Beginn der Studie eine Beteiligung der Kopfhaut bzw. pp-IGA hatten (Kopfhaut-IGA ≥ 2 bzw. pp-IGA ≥ 2).</p> <p>b. Ausgewertet wurden nur Patientinnen und Patienten, die zu Beginn der Studie eine Beteiligung der Fingernägel aufwiesen (mNAPSI > 0).</p> <p>c. Operationalisiert als Domänenscore = 0; in der Studie BE SURE wurden 14 Domänen erhoben, von denen der pU nur Daten zu den Domänen Juckreiz, Schmerz, Schuppung, Rötung und Brennen vorlegt; in der BE RADIANT wurden nur die 3 Domänen Juckreiz, Schmerz und Schuppung erhoben und vorgelegt.</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; IGA: Investigator's Global Assessment; MCS: Mental Component Summary; mNAPSI: modifizierter Nagelpsoriasis-Schweregrad-Index; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten mit Ereignis; NRI: Non-Responder Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Summary; pp-IGA: palmoplantares-IGA; PSD: Psoriasis-Tagebuch; SF-36: Short Form 36-Item Health Survey; VAS: visuelle Analogskala</p>				

Aussagesicherheit

Für die qualitative Zusammenfassung wird, wie in Abschnitt 2.3.1.1 beschrieben, die Studie BE RADIANT als Anker genutzt. Die Bewertung der Aussagesicherheit und des Ausmaßes beruht zunächst auf den Ergebnissen der aussagekräftigeren Studie BE RADIANT. Die Ergebnisse der aussagekräftigeren Studie werden dabei nicht durch die Ergebnisse der Studie BE SURE infrage gestellt. Sind die Ergebnisse beider Studien bei gleicher Effektrichtung statistisch signifikant, können die Ergebnisse der Studie BE SURE die Aussagesicherheit der Studie BE RADIANT erhöhen, sofern keine weiteren Aspekte die Aussagesicherheit beeinträchtigen. Dabei wird berücksichtigt, dass je nach Endpunkt Ergebnisse mit unterschiedlicher qualitativer Ergebnissicherheit vorliegen.

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse der Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität können in jeder der beiden Studien maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, für diese Endpunkte abgeleitet werden. In der vorliegenden Fragestellung liegen jedoch übergeordnet Unsicherheiten hinsichtlich der von pU vorgelegten Teilpopulation zur Fragestellung 1 vor (siehe Abschnitt 2.3.1.2), die zu einer reduzierten Aussagesicherheit führen. Deshalb kann auch selbst dann wenn die Ergebnisse beider Studien bei gleicher Effektrichtung statistisch signifikant sind, maximal höchstens ein Anhaltspunkt beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Für die Endpunkte zur Gesamtmortalität und Nebenwirkungen können für jede der Studien aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse maximal Hinweise beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. In der Gesamtschau der beiden Studien können aufgrund der übergeordnet vorliegenden Unsicherheiten hinsichtlich der Teilpopulation ebenfalls maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

2.3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 13 und Tabelle 14 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Bimekizumab mit Adalimumab (BE SURE) bzw. Secukinumab (BE RADIANT) bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine konventionelle Therapie nicht infrage kommt, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Endpunkte zum PASI 90 und PASI 75 werden ergänzend dargestellt, für die Ableitung des Zusatznutzens wird primär die Remission (PASI 100) herangezogen. Zudem werden die Ergebnisse zur Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (mNAPSI 100) für Patientinnen und Patienten mit Psoriasis an den Fingernägeln zu Studienbeginn (mNAPSI > 0) sowie die Ergebnisse zur Erscheinungsfreiheit der Handflächen und Fußsohlen (pp-IGA = 0) für Patientinnen und Patienten mit einer palmoplantaren Psoriasis mit einem Grad von mindestens 2 zu Studienbeginn (pp-IGA ≥ 2) ergänzend dargestellt (siehe Anhang B).

Tabellen zu häufigen UEs, SUEs und Abbruch wegen UEs sind in Anhang E, sowie Verlaufskurven in Anhang C dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Bimekizumab		Adalimumab oder Secukinumab		Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität					
BE SURE (Woche 24)	43	0 (0)	49	0 (0)	–
BE RADIANT (Woche 48)	58	0 (0)	98	0 (0)	–
Morbidität					
Remission (PASI 100)					
BE SURE (Woche 24)	45	26 (57,8)	49	7 (14,3)	4,01 [1,91; 8,41]; < 0,001
BE RADIANT (Woche 48)	58	43 (74,1)	98	44 (44,9)	1,58 [1,21; 2,06]; 0,001
PASI 90 (ergänzend dargestellt)					
BE SURE (Woche 24)	45	39 (86,7)	49	20 (40,8)	2,22 [1,53; 3,23]; < 0,001
BE RADIANT (Woche 48)	58	51 (87,9)	98	69 (70,4)	1,20 [1,03; 1,40]; 0,033
PASI 75 (ergänzend dargestellt)					
BE SURE (Woche 24)	45	42 (93,3)	49	27 (55,1)	1,73 [1,31; 2,28]; < 0,001
BE RADIANT (Woche 48)	58	52 (89,7)	98	77 (78,6)	1,11 [0,98; 1,26]; 0,153
Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (Kopfhaut-IGA) ^b					
BE SURE (Woche 24)	43	34 (79,1)	40	18 (45,0)	1,70 [1,18; 2,44]; 0,002
BE RADIANT (Woche 48)	54	45 (83,3)	89	62 (69,7)	1,16 [0,97; 1,39]; 0,125
Erscheinungsfreiheit der Handflächen und Fußsohlen (pp-IGA) ^c					
BE SURE (Woche 24)	keine verwertbaren Daten				
BE RADIANT (Woche 48)	keine verwertbaren Daten				
Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (mNAPSI 100) ^d					
BE SURE (Woche 24)	keine verwertbaren Daten				
BE RADIANT (Woche 48)	keine verwertbaren Daten				
patientenberichtete Symptombefreiheit (PSD) ^e					
PSD-Juckreiz					
BE SURE (Woche 24)	44	11 (25,0)	48	8 (16,7)	1,60 [0,69; 3,75]; 0,270
BE RADIANT (Woche 48)	58	44 (75,9)	98	51 (52,0)	1,38 [1,10; 1,74]; 0,010
PSD-Schmerz					
BE SURE (Woche 24)	44	15 (34,1)	48	14 (29,2)	1,31 [0,74; 2,33]; 0,358
BE RADIANT (Woche 48)	58	51 (87,9)	98	66 (67,3)	1,27 [1,07; 1,49]; 0,010
PSD-Schuppung					
BE SURE (Woche 24)	44	14 (31,8)	48	8 (16,7)	1,97 [0,91; 4,25]; 0,080
BE RADIANT (Woche 48)	58	45 (77,6)	98	46 (46,9)	1,54 [1,21; 1,96]; < 0,001

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Bimekizumab		Adalimumab oder Secukinumab		Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
PSD-Rötung					
BE SURE (Woche 24)	44	11 (25,0)	48	9 (18,8)	1,38 [0,64; 2,97]; 0,416
BE RADIANT (Woche 48)				nicht erhoben	
PSD-Brennen					
BE SURE (Woche 24)	44	15 (34,1)	48	12 (25,0)	1,48 [0,81; 2,74]; 0,212
BE RADIANT (Woche 48)				nicht erhoben	
PSD-weitere Skalen					
BE SURE (Woche 24) ^f				keine Angaben	
BE RADIANT (Woche 48)				nicht erhoben	
patientenberichtete Symptomatik					
Patient Global Assessment					
BE SURE (Woche 24)				keine Angaben	
BE RADIANT (Woche 48)				keine Angaben	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI ≤ 1					
BE SURE (Woche 24)	45	29 (64,4)	49	18 (36,7)	1,78 [1,15; 2,76]; 0,007
BE RADIANT (Woche 48)	58	49 (84,5)	98	70 (71,4)	1,13 [0,97; 1,33]; 0,153
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^g					
BE SURE (Woche 24)	43	28 (65,1)	49	34 (69,4)	–
BE RADIANT (Woche 48)	58	48 (82,8)	98	77 (78,6)	–
SUEs ^{g,h}					
BE SURE (Woche 24)	43	0 (0)	49	0 (0)	–
BE RADIANT (Woche 48)	58	4 ⁱ (6,9)	98	0 (0)	n. b.; 0,003
Abbruch wegen UEs ^h					
BE SURE (Woche 24)	43	1 (2,3)	49	2 (4,1)	0,58 [0,04; 7,75]; 0,682
BE RADIANT (Woche 48)	58	0 (0)	98	3 (3,1)	n. b.; 0,234
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)					
BE SURE (Woche 24)	43	21 (48,8)	49	23 (46,9)	1,04 [0,68; 1,58]; 0,865
BE RADIANT (Woche 48)	58	36 (62,1)	98	44 (44,9)	1,34 [1,00; 1,80]; 0,058
Pilzinfektionen (HLGT, UE) ^j					
BE SURE (Woche 24)	43	7 (16,3)	49	1 (2,0)	7,05 [0,97; 51,04]; 0,019
BE RADIANT (Woche 48)	58	13 (22,4)	98	9 (9,2)	2,33 [1,04; 5,19]; 0,035

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Bimekizumab		Adalimumab oder Secukinumab		Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. RR und KI: CMH-Test mit Region als Stratifizierungsvariable; p-Wert: CMH-Test auf allgemeine Assoziation. Fehlende Werte für Morbiditäts- und gesundheitsbezogene Lebensqualität-Endpunkte wurden mittels non-Responder Imputation (NRI) ersetzt.</p> <p>b. Operationalisiert als Score = 0, bei einer gleichzeitigen Verbesserung um mindestens 2 Skalenpunkte zu Studienbeginn. Das Instrument wurde im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten erhoben, die zu Studienbeginn eine Kopfhautbeteiligung hatten. Die Auswertung wurde nur für Patientinnen und Patienten durchgeführt, die zu Studienbeginn einen Grad ≥ 2 hatten.</p> <p>c. Operationalisiert als Score = 0, bei einer gleichzeitigen Verbesserung um mindestens 2 Skalenpunkte zu Studienbeginn. Das Instrument wurde im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten erhoben, die zu Studienbeginn eine Handflächen- und Fußsohlenbeteiligung hatten. Das entsprach in der BE SURE nur 20 % und in der BE RADIANT 19 % der randomisierten Patientinnen und Patienten. Die Ergebnisse werden nur ergänzend im Anhang dargestellt.</p> <p>d. Das Instrument wurde im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten erhoben, die zum Studienbeginn eine Beteiligung der Fingernägel hatten. Das entsprach in der BE SURE 56 % und in der BE RADIANT 45 % der randomisierten Patientinnen und Patienten. Die Ergebnisse werden nur ergänzend im Anhang dargestellt.</p> <p>e. Operationalisiert als Score = 0 für alle Symptome</p> <p>f. In der BE SURE wurden folgende Skalen zusätzlich erhoben: Rissbildung, Trockenheit, Reizung, Empfindlichkeit, Läsionen, Verdickung, Abgeschlagenheit, Verlegenheit und Kleiderwahl</p> <p>g. ohne erkrankungsbezogene Ereignisse</p> <p>h. RR und 95 %-KI nicht sinnvoll berechenbar</p> <p>i. Für die Patientinnen und Patienten wurden „Dengue Fieber“, „latente Tuberkulose“, „Infektion des Fußes mit fleischfressenden Bakterien“ und „Autounfall mit C6- und T5- Fraktur“ als SUE dokumentiert.</p> <p>j. HLGT „Infektionserkrankungen durch Pilze“; die Ereignisse beruhen vorrangig auf dem PT „orale Candidose“</p> <p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; HLGT: Begriff für die Gruppe auf hoher Ebene; IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; mNAPSI: modifizierter Nagelpsoriasis-Schweregrad-Index; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; pp-IGA: palmoplantares-IGA; PSD: Psoriasis-Tagebuch; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Bimekizumab			Adalimumab oder Secukinumab			Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab MD [95 %-KI] ^c ; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Behand- lungsende ^b MW ^c (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Behand- lungsende ^b MW ^c (SE)	
Morbidität							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^d							
BE SURE (Woche 24)	43	76,6 (16,4)	9,8 (2,2)	43	75,9 (17,5)	3,8 (2,1)	6,02 [0,73; 11,31]; 0,026 Hedges' g 0,47 [0,05; 0,90] ^e
BE RADIANT (Woche 48)	54	80,3 (18,6)	8,2 (1,8)	79	78,0 (20,4)	7,2 (1,4)	0,93 [-3,54; 5,40] 0,682
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36 PCS ^f							
BE SURE (Woche 24)	43	49,7 (8,5)	5,6 (1,0)	43	47,0 (11,2)	5,3 (1,0)	0,35 [-1,82; 2,52]; 0,750
BE RADIANT (Woche 48)	Endpunkt nicht erhoben						
SF-36 MCS ^g							
BE SURE (Woche 24)	43	52,8 (10,2)	2,3 (1,1)	43	53,7 (9,1)	2,5 (1,1)	-0,21 [-2,66; 2,25]; 0,868
BE RADIANT (Woche 48)	Endpunkt nicht erhoben						
<p>a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. Für BE SURE zum Zeitpunkt 24 Wochen und für BE RADIANT zum Zeitpunkt 48 Wochen</p> <p>c. Änderungen, Mittelwertdifferenzen und KIs; MMRM mit Behandlung, Visite, Behandlung*Visite, Region und Wert zum Studienbeginn als feste Effekte, Visite als Messwiederholung und Patient als zufälliger Effekt</p> <p>d. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Bimekizumab minus Adalimumab oder Secukinumab) bedeuten einen Vorteil für die Bimekizumab (Skalenspannweite 0 bis 100).</p> <p>e. Hedges' g: eigene Berechnung</p> <p>f. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Bimekizumab minus Adalimumab oder Secukinumab) bedeuten einen Vorteil für Bimekizumab (Skalenspannweite von 7–70)</p> <p>g. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Bimekizumab minus Adalimumab oder Secukinumab) bedeuten einen Vorteil für Bimekizumab (Skalenspannweite von 6–70)</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: Physical Component Summary; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form 36-Item Health Survey; VAS: visuelle Analogskala</p>							

Auf Basis der vorliegenden Informationen können wie in Abschnitt 2.3.1.2 und 2.3.2.2 beschrieben für die Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Gesamtschau der Studien BE RADIANT und BE SURE maximal Anhaltspunkte beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Für die Endpunkte zur Gesamtmortalität und Nebenwirkungen maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Bis Woche 24 bzw. 48 traten in den Studien BE SURE und BE RADIANT keine Todesfälle auf. Es ergibt sich für die Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Remission (PASI 100)

Für den Endpunkt Remission, ermittelt über den PASI 100, zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Bimekizumab. Dieser ist allerdings bei der maßgeblichen Studie BE RADIANT geringer als in der BE SURE. Damit ergibt sich für den Endpunkt Remission ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (Kopfhaut-IGA = 0)

Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (Kopfhaut-IGA = 0) zeigt sich in der Studie BE SURE zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab. Für die maßgebliche Studie BE RADIANT zeigt sich allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt aufgrund des fehlenden Vorteils in der maßgeblichen Studie BE RADIANT kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Erscheinungsfreiheit der Handflächen und Fußsohlen (pp-IGA = 0) und Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (mNAPSI 100)

Für die Endpunkte Erscheinungsfreiheit der Handflächen und Fußsohlen (pp-IGA = 0) und Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (mNAPSI 100) liegen keine verwertbaren Daten vor. Der pU zieht für seine Auswertungen jeweils die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten heran, die zu Studienbeginn eine palmoplantare Psoriasis mit einem Grad von mindestens 2 (pp-IGA \geq 2) bzw. eine Nagelpsoriasis (mNAPSI > 0) hatten. Diese Auswertungen berücksichtigen einen bedeutenden Anteil der randomisierten Patientinnen und Patienten nicht und sind daher für die Ableitung des Zusatznutzens ungeeignet (siehe Abschnitt 2.3.2.2). Daraus ergibt sich für die Endpunkte Erscheinungsfreiheit der Handflächen und Fußsohlen (pp-IGA = 0) und Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (mNAPSI 100) kein Anhaltspunkt für

einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Patientenberichtete Symptomfreiheit

PSD-Juckreiz, PSD-Schmerz

Für die Endpunkte PSD-Juckreiz und PSD-Schmerz zeigt sich in der maßgeblichen Studie BE RADIANT zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Bimekizumab gegenüber Secukinumab. Dieser ist allerdings nicht mehr als geringfügig. Für die Studie BE SURE zeigt sich bei beiden Endpunkten kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

PSD-Schuppung

Für den Endpunkt PSD- Schuppung zeigt sich in der maßgeblichen Studie BE RADIANT zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Bimekizumab gegenüber Secukinumab. Für die Studie BE SURE zeigt sich allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

PSD-Rötung

Für den Endpunkt PSD-Rötung zeigt sich für die Studie BE SURE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie BE RADIANT wurde dieser Endpunkt nicht erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

PSD-Brennen

Für den Endpunkt PSD-Brennen zeigt sich für die Studie BE SURE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie BE RADIANT wurde dieser Endpunkt nicht erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Weitere patientenberichtete Symptomfreiheit (PSD-weitere Skalen)

Für weitere Endpunkte der patientenberichteten Symptomfreiheit (insbesondere Rissbildung und Blutungen) liegen im Dossier des pU für die Studie BE SURE keine Daten vor bzw. wurden in der Studie BE RADIANT nicht erhoben (siehe Abschnitt 2.3.2.1). Es ergibt sich für weitere Endpunkte der patientenberichteten Symptomfreiheit (insbesondere Rissbildung und Blutungen) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Patientenberichtete Symptomatik (Patient Global Assessment)

Für den Endpunkt Patient Global Assessment legt der pU keine Auswertungen vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen über den EQ-5D VAS zeigt sich in der Studie BE SURE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab. Für die maßgebliche Studie BE RADIANT zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

DLQI ≤ 1

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den DLQI zeigt sich in der Analyse nur in der Studie BE SURE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab. Für die maßgebliche Studie BE RADIANT zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

SF-36

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den SF-36 zeigt sich in der Studie BE SURE für keinen der beiden Summenscores (körperlicher Summenscore [PCS] und psychischen Summenscore [MCS]) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie BE RADIANT wurde dieser Endpunkt nicht erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Bimekizumab in der maßgeblichen Studie BE RADIANT zu Woche 48. In der Studie BE SURE sind bis einschließlich Woche 24 keine SUEs aufgetreten. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Abbruch wegen UEs und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)

Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE) zeigt sich für beide Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Pilzinfektionen (HLGT, UE)

Für den Endpunkt Pilzinfektionen (UE) zeigt sich für beide Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab bzw. Secukinumab. Das Ausmaß des Effekts war jedoch in beiden Studien nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

2.3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Effektmodifikatoren als relevant erachtet:

- Alter (< 40 Jahre / 40 bis < 65 Jahre / \geq 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Krankheitsschwere (PASI < 20 / PASI \geq 20)

Alle genannten Subgruppenmerkmale und Trennwerte waren für die Gesamtstudienpopulationen der beiden Studien präspezifiziert. Der pU legt Subgruppenanalysen für alle im Dossier aufgeführten Endpunkte vor.

Die Beschreibungen der Subgruppenanalysen für binäre und stetige Endpunkte in Modul 4 A sind nicht nachvollziehbar. Eigene Berechnungen ergeben, dass der pU für binäre Endpunkte den Breslow-Day-Test auf Homogenität der Odds Ratios (ORs) verwendet hat. Erforderlich wäre jedoch ein Test auf Subgruppeneffekte bezüglich des Effektmaßes relatives Risiko (RR). Bei den 2 Effektmaßen kann es zu unterschiedlichen Ergebnissen bei der Beurteilung einer Effektmodifikation kommen. Für stetige Endpunkte gibt der pU an, im Rahmen eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) den Term Subgruppe*Behandlung*Visite herangezogen zu haben. Die konkrete Umsetzung zur Berechnung eines p-Wertes für Subgruppeneffekte ist nicht beschrieben. Auch bleibt unklar, wie der Interaktionsterm zu interpretieren ist. Aus den beschriebenen Gründen sind die Subgruppenanalysen nicht verwertbar und werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

2.3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für Fragestellung 1 (erwachsene Patientinnen und Patienten, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine konventionelle Therapie nicht infrage kommt) auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [21].

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

2.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Remission (PASI 100)

Bei der Psoriasis handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die für Patientinnen und Patienten aufgrund der Lokalisation der Läsionen und der Ausprägung der Symptomatik sehr belastend und schwerwiegend sein kann. Die Einschätzung, um welche Endpunktkategorie es sich bei der Remission (PASI 100) handelt, hängt daher von der Ausgangssituation der Patientinnen und Patienten ab, insbesondere der Schwere und des Grads der Beeinträchtigung durch ihre Symptome, die mit PASI gemessen werden (Rötung, Dicke und Schuppung der psoriatischen Plaques).

Für die Einschätzung der Schwere der Symptome wird auf die Daten zu Studienbeginn zurückgegriffen. Dabei liegt der mediane PASI-Wert zu Studienbeginn in allen Studienarmen unterhalb von 20 (BE SURE: 17,1 im Bimekizumabarm und 16,3 im Adalimumabarm; BE RADIANT: 16,9 im Bimekizumabarm versus 17,4 im Secukinumabarm). Die PASI-Werte liegen damit für die Mehrheit der Teilnehmenden eher in einem nicht schwerwiegenden Bereich [14,17]. Daher wird der Endpunkt Remission (PASI 100) für diese Patientinnen und Patienten der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Diese Einordnung weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser den Endpunkt Remission der Kategorie schwerwiegend zuordnet.

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur patientenberichteten Symptommfreiheit (Endpunkte PSD-Juckreiz, PSD-Schmerz und PSD-Schuppung)

Für die Bestimmung der Endpunktkategorie der Endpunkte PSD-Juckreiz, PSD-Schmerz und PSD-Schuppung ist die Ausgangssituation der Patientinnen und Patienten relevant. Zu Studienbeginn lagen für die Fragestellung 1 die entsprechenden Werte in beiden Studien für

PSD-Juckreiz und PSD-Schuppung zwischen 6,0 und 6,8. Für PSD-Schmerz lag der Ausgangswert in der Studie BE SURE bei 5,6 im Bimekizumab- und bei 4,6 im Adalimumab-Arm und in der Studie BE RADIANT bei 3,8 im Bimekizumab- und bei 4,2 im Secukinumab-Arm. Anhand dieser Werte werden die Endpunkte in die Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen eingeordnet.

Zur Festlegung der Endpunktkategorie für die Endpunkte PSD-Juckreiz, PSD-Schmerz und PSD-Schuppung zieht der pU Schwellenwerte heran, die schwerwiegende von nicht schwerwiegender Symptomatik abgrenzen sollen. Diese Schwellenwerte bestimmt der pU basierend auf Daten der Studien BE SURE, BE VIVID und BE READY mithilfe des Youden's Index und 2 weiterer Verfahren als Sensitivitätsanalysen [22] und der 1. Frage des DLQI als Anker.

Ungeachtet einer methodischen Prüfung ist diese Vorgehensweise für die Bestimmung eines Schwellenwertes nicht geeignet, da der verwendete Anker die einzelnen Symptome „Juckreiz“, „Schmerz“ und „Schuppung“ nicht adäquat abbildet. Die Endpunkte PSD-Juckreiz, PSD-Schmerz und PSD-Schuppung werden daher in die Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen eingeordnet.

Diese Einordnung weicht für die Endpunkte PSD-Juckreiz und PSD-Schuppung von der Einschätzung des pU ab, der diese beiden Endpunkte der Kategorie schwerwiegend zuordnet.

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie) (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität		
BE SURE	0 % vs. 0 %	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
BE RADIANT	RR: –	
Morbidität		
Remission (PASI 100)		
BE SURE	57,8 % vs. 14,3 % RR: 4,01 [1,91; 8,41] RR: 0,25 [0,12; 0,52] ^c p < 0,001	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
BE RADIANT	74,1 % vs. 44,9 % RR: 1,58 [1,21; 2,06] RR: 0,63 [0,49; 0,83] ^c p = 0,001	
	Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt ^d	
Erscheinungsfreiheit Kopfhaut (Kopfhaut-IGA)		
BE SURE	79,1 % vs. 45,0 % RR: 1,70 [1,18; 2,44] RR: 0,59 [0,41; 0,85] ^c p = 0,002	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
BE RADIANT	83,3 % vs. 69,7 % RR: 1,16 [0,97; 1,39] p = 0,125	
Erscheinungsfreiheit Handflächen und Fußsohlen (pp-IGA)		
BE SURE	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
BE RADIANT		

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Erscheinungsfreiheit Fingernägel (mNAPSI 100)		
BE SURE	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
BE RADIANT		
PSD-Juckreiz		
BE SURE	25,0 % vs. 16,7 % RR: 1,60 [0,69; 3,75] p = 0,270	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^c
BE RADIANT	75,9 % vs. 52,0 % RR: 1,38 [1,10; 1,74] RR: 0,72 [0,75; 0,91] ^c p = 0,010	
PSD-Schmerz		
BE SURE	34,1 % vs. 29,2 % RR: 1,31 [0,74; 2,33] p = 0,358	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^c
BE RADIANT	87,9 % vs. 67,3 % RR: 1,27 [1,07; 1,49] RR: 0,79 [0,67; 0,93] ^c p = 0,010	
PSD-Schuppung		
BE SURE	31,8 % vs. 16,7 % RR: 1,97 [0,91; 4,25] p = 0,080	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
BE RADIANT	77,6 % vs. 46,9 % RR: 1,54 [1,21; 1,96] RR: 0,65 [0,51; 0,83] ^c p < 0,001	
	Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
PSD-Rötung		
BE SURE	25,0 % vs. 18,8 % RR: 1,38 [0,64; 2,97] p = 0,416	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
BE RADIANT	nicht erhoben	
PSD-Brennen		
BE SURE	34,1 % vs. 25,0 % RR: 1,48 [0,81; 2,74] p = 0,212	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
BE RADIANT	nicht erhoben	

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
PSD-weitere Skalen		
BE SURE	keine Angaben	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
BE RADIANT	nicht erhoben	
Patientenberichtete Symptomatik (Patient Global Assessment)		
BE SURE	keine Angaben	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
BE RADIANT		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
BE SURE	9,8 vs. 3,8 MD: 6,02 [0,73; 11,31]; p = 0,026 Hedges' g: 0,47 [0,05; 0,90] ^f	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
BE RADIANT	8,2 vs. 7,2 MD: 0,93 [-3,54; 5,40]; p = 0,682	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
DLQI ≤ 1		
BE SURE	64,4 % vs. 36,7 % RR: 1,78 [1,15; 2,76] RR: 0,56 [0,36; 0,87] ^c p = 0,007	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
BE RADIANT	84,5 % vs. 71,4 % RR: 1,13 [0,97; 1,33] p = 0,153	
SF-36 PCS		
BE SURE	5,6 vs. 5,3 MD: 0,35 [-1,82; 2,52]; p = 0,750	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
BE RADIANT	Endpunkt nicht erhoben	
SF-36 MCS		
BE SURE	2,3 vs. 2,5 MD: -0,21 [-2,66; 2,25]; p = 0,868	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
BE RADIANT	Endpunkt nicht erhoben	

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Nebenwirkungen		
SUEs		
BE SURE	0 % vs. 0 % RR: –	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
BE RADIANT	6,9 % vs. 0 % RR: n. b. p = 0,003	
	Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Abbruch wegen UEs		
BE SURE	2,3 % vs. 4,1 % RR: 0,58 [0,04; 7,75] p = 0,682	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
BE RADIANT	0 % vs. 3,1 % RR: n. b. p = 0,234	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE)		
BE SURE	48,8 % vs. 46,9 % RR: 1,04 [0,68; 1,58] p = 0,865	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
BE RADIANT	62,1 % vs. 44,9 % RR: 1,34 [1,00; 1,80] p = 0,058	
Pilzinfektionen (UE)		
BE SURE	16,3 % vs. 2,0 % RR: 7,05 [0,97; 51,04] RR: 0,14 [0,02; 1,03] ^c p = 0,019	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer / geringerer Schaden nicht belegt ^c
BE RADIANT	22,4 % vs. 9,2 % RR: 2,33 [1,04; 5,19] RR: 0,43 [0,19; 0,96] ^c p = 0,035	

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens d. Unsicherheiten in der Bildung der Teilpopulation führen zu einer reduzierten Aussagesicherheit (siehe Abschnitt 2.3.1.2) e. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig. f. Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; mNAPSI: modifizierter Nagelpsoriasis-Schweregrad-Index; n. b.: nicht berechenbar; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Summary; pp-IGA: palmoplantares-IGA; PSD: Psoriasis-Tagebuch; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form 36-Item Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie)

Positive Effekte	Negative Effekte
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Remission (PASI 100): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ PSD-Schuppung: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	
	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar
Daten zu dem Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (Patient Global Assessment) sowie Daten zu patientenberichteter Symptomfreiheit (PSD-Skalen, Studie BE SURE) werden trotz Erhebung vom pU nicht vorgelegt.	
PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSD: Psoriasis-Tagebuch; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau ergeben sich sowohl positive Effekte in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen als auch ein negativer Effekt in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen.

Für die Endpunkte Remission PASI 100 und PSD-Schuppung zeigen sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab bzw. Secukinumab. Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden, dessen Ausmaß jedoch nicht quantifizierbar ist. Dieser höhere Schaden stellt den Vorteil bei den beiden Endpunkten Remission PASI 100 und PSD-Schuppung nicht gänzlich infrage.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine konventionelle Therapie nicht infrage kommt (Fragestellung 1), einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die vorliegende Fragestellung einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Bimekizumab ableitet.

2.4 Fragestellung 2: Erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Bimekizumab (Stand zum 02.07.2021)
- bibliografische Recherche zu Bimekizumab (letzte Suche am 05.07.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Bimekizumab (letzte Suche am 05.07.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Bimekizumab (letzte Suche am 02.07.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Bimekizumab (letzte Suche am 07.09.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.4.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung von Bimekizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend

angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 2), werden wie für Fragestellung 1 (erwachsene Patientinnen und Patienten, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine konventionelle Therapie nicht infrage kommt) die Studien BE SURE und BE RADIANT eingeschlossen. (siehe Tabelle 5 zum Studienpool).

In Ergänzung zu den beiden Studien BE SURE und BE RADIANT stellt der pU im Anhang von Modul 4 B seines Dossiers für die Fragestellung 2 zusätzlich die Ergebnisse der Studie BE VIVID dar, die er aber nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von Bimekizumab heranzieht. In der Studie BE VIVID wird Bimekizumab mit Ustekinumab, ebenfalls eine der vom G-BA für die Fragestellung 2 als zweckmäßige Vergleichstherapie genannten Optionen, verglichen. Da in dieser Studie Bimekizumab durchgängig in einem 4-wöchigen Intervall verabreicht wurde und dies nicht den Angaben der Fachinformation entspricht, wird diese Studie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Die in ihr gezeigten Effekte sind jedoch mit denen der Studien BE SURE und BE RADIANT gleichgerichtet.

2.4.1.2 Studiencharakteristika

Die Charakteristika der Studie BE SURE und BE RADIANT sind in Tabelle 6 und Tabelle 7 unter Fragestellung 1 beschrieben. Das Studiendesign der Studien ist in Abschnitt 2.3.1.2 zur Fragestellung 1 beschrieben.

Für die Fragestellung 2 relevante Teilpopulation

Fragestellung 2 dieser Nutzenbewertung umfasst Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Somit ist jeweils nur eine Teilpopulation der Studien BE SURE und BE RADIANT für die vorliegende Fragestellung relevant. Der pU bildet diese Teilpopulation anhand derjenigen Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bereits eine systemische Psoriasis-Therapie erhalten und diese aufgrund von unzureichendem Ansprechen und / oder Unverträglichkeit abgesetzt hatten. Patientinnen und Patienten, deren Abbruch einer systemischen Vortherapie anders begründet war, wurden ausgeschlossen. Ein Abgleich mit dem jeweiligen Studienbericht zeigt, dass in beiden Studien ursprünglich deutlich mehr vorbehandelte Patientinnen und Patienten eingeschlossen waren und eine frühere Behandlung vermutlich aus anderen Gründen als Unverträglichkeit oder unzureichendem Ansprechen abgebrochen haben. Der pU legt in Modul 4 B keine Informationen hierzu vor. Es lässt sich daher nicht nachvollziehen, aus welchem Grund die Patientinnen und Patienten der Teilpopulation die frühere Behandlung abgebrochen haben und ob ihr Ausschluss aus der Fragestellung 2 gerechtfertigt ist.

Die für die Fragestellung 2 herangezogene Teilpopulation umfasst in der Studie BE SURE im Bimekizumabarm 87 und im Adalimumabarm 84 Patientinnen und Patienten, was in etwa der Hälfte der ursprünglich auf die Studienarme randomisierten Patientinnen und Patienten entspricht. In der Studie BE RADIANT lag dieser Anteil bei ca. 60 %, mit 128 Patientinnen und Patienten im Bimekizumabarm und 228 Patientinnen und Patienten im Secukinumabarm.

Tabelle 17 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der Vorbehandlung) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	BE SURE		BE RADIANT	
	Bimekizumab	Adalimumab	Bimekizumab	Secukinumab
	N ^a = 87	N ^a = 84	N ^a = 128	N ^a = 228
Alter [Jahre], MW (SD)	43 (13)	46 (14)	45 (14)	44 (14)
Geschlecht [w / m], %	36 / 64	31 / 69	30 / 70	36 / 64
Gewicht [kg], MW (SD)	92,2 (27,1)	88,1 (20,0)	88,3 (20,3)	88,2 (19,5)
Gewicht [kg], n (%)				
≤ 100	62 (71)	61 (73)	91 (71)	180 (79)
> 100	25 (29)	23 (27)	37 (29)	48 (21)
Abstammung, n (%)				
weiß	80 (92)	75 (89)	123 (96)	218 (96)
asiatisch	2 (2)	7 (8)	1 (1)	4 (2)
andere	5 (6) ^b	2 (2) ^b	4 (3) ^b	6 (3) ^b
Region, n (%)				
Nordamerika	24 (28)	25 (30)	26 (20)	60 (26)
Westeuropa	11 (13)	15 (18)	40 (31)	56 (25)
Zentral- und Osteuropa	46 (53)	39 (46)	56 (44)	98 (43)
Asien und Australien	6 (7)	5 (6)	6 (5)	14 (6)
PASI, MW (SD)	21,0 (6,7)	18,9 (5,6)	20,7 (7,8)	20,1 (7,0)
PASI, Median [Min; Max]	19,8 [12,0; 42,6]	17,4 [12,0; 34,8]	18,8 [12,0; 62,4]	18,2 [11,8; 53,1]
PASI, n (%)				
< 20	46 (53)	58 (69)	77 (60)	140 (61)
≥ 20	41 (47)	26 (31)	51 (40)	88 (39)
Beteiligung der Fingernägel (mNAPSI > 0), n (%)				
ja	47 (54)	58 (69)	75 (59)	114 (50)
nein	40 (46)	26 (31)	53 (41)	114 (50)
Beteiligung der Fingernägel (mNAPSI), MW (SD) ^c	25,3 (22,5)	20,5 (19,7)	19,4 (19,9)	19,7 (19,1)
Kopfhautbeteiligung (Kopfhaut-IGA Grad), n (%) ^d				
0 (erscheinungsfrei)	2 (2)	7 (8)	6 (5)	16 (7)
1 (fast erscheinungsfrei)	1 (1)	1 (1)	10 (8)	8 (4)
2 (mild)	20 (23)	16 (19)	22 (17)	37 (16)
3 (moderat)	53 (61)	47 (56)	72 (56)	135 (59)
4 (schwer)	11 (13)	12 (14)	18 (14)	31 (14)

Tabelle 17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der Vorbehandlung) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	BE SURE		BE RADIANT	
	Bimekizumab	Adalimumab	Bimekizumab	Secukinumab
	N ^a = 87	N ^a = 84	N ^a = 128	N ^a = 228
Beteiligung der Handflächen und Fußsohlen (pp-IGA Grad), n (%) ^d				
0 (erscheinungsfrei)	52 (60)	56 (67)	92 (72)	152 (67)
1 (fast erscheinungsfrei)	9 (10)	5 (6)	6 (5)	11 (5)
2 (mild)	7 (8)	12 (14)	15 (12)	27 (12)
3 (moderat)	11 (13)	5 (6)	11 (9)	33 (14)
4 (schwer)	8 (9)	5 (6)	4 (3)	4 (2)
Psoriasis-Arthritis (PGADA > 0)				
ja	71 (82)	66 (79)	88 (69)	164 (72)
nein	16 (18)	18 (21)	40 (31)	64 (28)
DLQI, MW (SD)	11,2 (6,0)	11,3 (7,7)	11,1 (7,2)	11,9 (7,6)
Dauer der Erkrankung [Jahre], MW (SD)	19,0 (10,9)	17,9 (11,9)	20,9 (12,4)	19,0 (12,5)
Schweregrad (IGA Grad), n (%) ^c				
3 (moderat)	55 (63)	61 (73)	82 (64)	167 (73)
4 (schwer)	32 (37)	23 (27)	46 (36)	61 (27)
Vorherige Therapie, n (%)				
konventionelle systemische Therapie ^f	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Lichttherapie oder Fotochemotherapie ^g	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Biologika-Therapie	27 (31)	34 (40)	49 (38)	87 (38)
Apremilast	3 (3)	4 (5)	9 (7)	14 (6)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%) ^h	5 (6)	3 (4)	8 (6) ⁱ	22 (10) ⁱ
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.</p> <p>b. darunter schwarz / Ureinwohner Hawaiis oder anderer Pazifikstaaten / andere / gemischt, eigene Berechnung</p> <p>c. nur Patientinnen und Patienten, die eine Beteiligung der Fingernägel zu Studienbeginn hatten</p> <p>d. eigene Berechnung der Prozentwerte, basierend auf der Anzahl der Randomisierten; in beiden Kontrollarmen fehlen Werte zu je einer Patientin bzw. einem Patienten</p> <p>e. Laut Einschlusskriterien in beiden Studien sollten nur Patientinnen und Patienten mit IGA \geq 3 eingeschlossen werden.</p> <p>f. Angaben nur für fehlgeschlagene konventionelle systemische Therapie vorhanden; diese haben in der BE SURE 83 (95 %) Patientinnen und Patienten im Interventions- und 82 (98 %) im Kontrollarm und in der BE RADIANT 123 (96 %) im Interventions- und 217 (95 %) im Kontrollarm erhalten. Es ist unklar, ob unter fehlgeschlagene Therapie auch die Unverträglichkeit mitgerechnet wurde.</p> <p>g. Fehlgeschlagene Lichttherapie oder Fotochemotherapie hatten in der BE SURE 51 (58,6 %) Patientinnen und Patienten im Interventions- und 61 (72,6 %) im Kontrollarm und in der BE RADIANT 79 (61,7 %) im Interventions- und 140 (61,4 %) im Kontrollarm.</p> <p>h. In beiden Studien gab es keine Todesfälle.</p> <p>i. zu Woche 48</p>				

Tabelle 17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der Vorbehandlung) (mehrsseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	BE SURE		BE RADIANT	
	Bimekizumab N ^a = 87	Adalimumab N ^a = 84	Bimekizumab N ^a = 128	Secukinumab N ^a = 228
IGA: Investigator's Global Assessment; k. A.: keine Angabe; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; mNAPSI: modifizierter Nagelpsoriasis-Schweregrad-Index; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; pp-IGA: palmoplantares-IGA; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich				

Die Patientencharakteristika der Teilpopulationen sind zwischen den Studien und auch zwischen den Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Dies betrifft sowohl demografische Merkmale als auch Krankheitsmerkmale. Die Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation waren im Mittel ca. 44 Jahre alt, etwa 2 Drittel waren männlich und über 90 % weißer Abstammung.

Der mediane PASI der Patientinnen und Patienten lag zwischen 17 und 20, etwas über die Hälfte wies eine Beteiligung der Fingernägel auf. Bei über 70 % der Patientinnen und Patienten lag eine moderate bis schwere Kopfhautbeteiligung vor und die Erkrankung bestand bei Studieneinschluss seit etwa 19 Jahren. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit begleitender Psoriasis-Arthritis war in der Studie BE SURE mit rund 80 % etwas höher als in der Studie BE RADIANT mit rund 70 %. Fast alle Patientinnen und Patienten hatten bereits eine konventionelle systemische Therapie erhalten und zwischen 31 % und 40 % hatten bereits eine Biologika-Therapie erhalten.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Wie bereits in Abschnitt 2.3.2.2 zu Fragestellung 1 beschrieben, wird das Verzerrungspotenzial der Studien BE SURE und BE RADIANT auf Studienebene für beide Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU (siehe Tabelle 9).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Informationen des pU bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sind in Abschnitt 2.3.2.2 zu Fragestellung 1 beschrieben.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung von Fragestellung 2 sollen die in Abschnitt 2.3.2.1 zur Fragestellung 1 aufgeführten patientenrelevanten Endpunkte eingehen. Für die Bewertung der Fragestellung 2 wird wie bei Fragestellung 1 auf die metaanalytische Zusammenfassung der Studien BE SURE

und BE RADIANT verzichtet (zur Begründung und dem Vorgehen der qualitativen Zusammenfassung der Ergebnisse siehe Abschnitt 2.3.2.1).

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.3.2.1 zu Fragestellung 1). Tabelle 10 unter Fragestellung 1 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen. Dabei liegen, wie in Abschnitt 2.3.2.1 zur Fragestellung 1 beschrieben, nicht für alle der in Tabelle 10 aufgeführten Endpunkte verwertbare Daten im Dossier des pU vor. Dies wird für Fragestellung 2 ergänzend nachfolgend erläutert.

Morbidität – Patientenberichtete Symptomatik (Patient Global Assessment)

Für die patientenberichtete Symptomatik (Patient Global Assessment), laut Studienprotokollen in beiden Studien erhoben, legt pU in Modul 4 B keine Auswertungen für die relevanten Teilpopulationen vor.

Morbidität – Erscheinungsfreiheit Kopfhaut, Fingernägel, Handflächen und Fußsohlen (Kopfhaut-IGA, mNAPSI 100 und pp-IGA)

Für das Dossier legt der pU eine Post-hoc-Analyse vor, in welcher Ansprechen als Erreichen von Kopfhaut-IGA Grad 0 definiert ist, bei gleichzeitiger Verbesserung um mindestens 2 Punkte. Laut den Studienprotokollen war das Ansprechen ursprünglich als das Erreichen von Grad 0 (erscheinungsfrei) oder 1 (fast erscheinungsfrei) definiert. Es wird jedoch ausschließlich die Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (IGA = 0) als patientenrelevant angesehen, da bei anderen Ausprägungen der Skala die Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten durch die verbleibenden Symptome unklar bleibt. Die vorliegende Operationalisierung ist daher für die Nutzenbewertung geeignet.

Bei dem Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (Kopfhaut-IGA = 0) ging nur ein Teil der Population in die Auswertung ein. Dies waren nur diejenigen Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn mindestens einen IGA-Grad von 2 hatten. Zwar wäre eine Auswertung auf Basis aller randomisierten Patientinnen und Patienten notwendig gewesen. Da jedoch in allen Studienarmen ein ausreichender Anteil der Patientinnen und Patienten von mindestens 80 % für die Auswertung berücksichtigt wurden (siehe Tabelle 18), wird der Endpunkt in die Bewertung eingeschlossen.

Die Ergebnisse zur Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (mNAPSI 100) und der Handflächen und Fußsohlen (pp-IGA = 0) waren für beide Studien nicht verwertbar, da sie nur für Patientinnen und Patienten erhoben wurden, die bereits zu Studienbeginn betroffen waren. So musste der pp-IGA zu Studienbeginn mindesten 2 und der mNAPSI mindestens 1 betragen, damit die jeweilige Patientin / der jeweilige Patient für die Auswertung berücksichtigt wurde (siehe Abschnitt 2.3.2.2). Hierdurch wurden für beide Endpunkte weniger als 70 % der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer für die Auswertung berücksichtigt (siehe Tabelle 19). Die vom pU vorgelegten Auswertungen für mNAPSI 100 und pp-IGA werden daher nicht für

die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Für die Ergebnisse zu mNAPSI 100 und pp-IGA siehe die ergänzende Darstellung in Anhang B.

2.4.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 18 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 18: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der Vorbehandlung)

Studie	Studienebene	Endpunkte													
		Gesamtmortalität	Remission (PASI 100 ^a)	Patientenberichtete Symptombfreiheit (PSD ^b)	Patientenberichtete Symptomatik (Patient Global Assessment)	Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (Kopfhaut-IGA ^c)	Erscheinungsfreiheit der Handflächen und Fußsohlen (pp-IGA ^c)	Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (mNAPSI 100 ^a)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (DLQI ^d)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	SUEs	Abbruch wegen UEs	Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UEs)	Pilzinfektionen (HLGT, UEs) ^e
BE SURE	N	N	N	H ^f	– ^g	N	– ^h	– ^h	N	N	N	N	N	N	N
BE RADIANT	N	N	N	N	– ^g	H ⁱ	– ^h	– ^h	N	– ^j	H ⁱ	N	N	N	N

a. Verbesserung des Wertes um 100 % gegenüber Studienbeginn
 b. Operationalisiert als Domänenscore = 0. In der Studie BE SURE wurden 14 Domänen erhoben, von denen der pU nur Daten zu den Domänen Juckreiz, Schmerz, Schuppung, Rötung und Brennen vorlegt; in der BE RADIANT wurden nur die 3 Domänen Juckreiz, Schmerz und Schuppung erhoben.
 c. Operationalisiert als Kopfhaut- oder pp-IGA = 0
 d. Operationalisiert als DLQI ≤ 1
 e. HLGT „Infektionserkrankungen durch Pilze“
 f. hohe Anteile NRI ersetzter Werte; siehe Tabelle 19
 g. keine Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.2.2 der vorliegenden Dossierbewertung
 h. keine verwertbaren Daten; zur Erläuterung siehe Abschnitt 2.4.2.2 der vorliegenden Dossierbewertung
 i. > 10 % fehlende Werte in der Auswertung; siehe Tabelle 19
 j. Endpunkt nicht erhoben

H: hoch; DLQI: Dermatology Life Quality Index; HLGT: Begriff für die Gruppe auf hoher Ebene;
 IGA: Investigator's Global Assessment; mNAPSI: modifizierter Nail Psoriasis Severity Index; N: niedrig;
 PASI: Psoriasis Area and Severity Index; pp: palmoplantar; PSD: Psoriasis-Tagebuch; PT: bevorzugter Begriff;
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form 36-Item Health Survey; SOC: Systemorganklasse;
 SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Für die Fragestellung 2 wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu dem Endpunkt patientenberichtete Symptombfreiheit, erhoben mittels PSD, aus der Studie BE SURE als hoch eingestuft. Dies ist in dem hohen Anteil mittels NRI ersetzter Werte begründet (knapp 30 %,

siehe Tabelle 19). Bei der NRI werden Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten als Nichtansprecher gewertet. Wie bei Fragestellung 1 (siehe Abschnitt 2.3.2.2) ist auch hier nicht unbedingt davon auszugehen, dass der Grund für fehlende Werte ein Nichtansprechen ist. Gemäß den Angaben des pU in Modul 4 B seines Dossiers ist im Patientenkollektiv zu Fragestellung 2 in der Studie BE SURE bis einschließlich Woche 24 nur je ein Studienabbruch pro Behandlungsarm aufgrund von fehlendem Ansprechen erfasst worden. In der Studie BE RADIANT sind ausschließlich im Secukinumabarm 4 Studienabbrecher aufgrund von fehlendem Ansprechen bis einschließlich Woche 48 dokumentiert. Die Ergebnisse zu den Endpunkten Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (Kopfhaut-IGA = 0) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus der Studie BE RADIANT werden ebenfalls als potenziell hoch verzerrt eingestuft, da > 10 % der Patientinnen und Patienten nicht in der Auswertung berücksichtigt wurden (siehe Tabelle 19).

Die vom pU in Modul 4A vorgelegten Sensitivitätsanalysen (Observed-Case-Analysen [BE SURE, BE RADIANT], Multiple Imputation [BE RADIANT]) sind nicht geeignet, die Aussagesicherheit für die Endpunkte zur Symptomatik und zu gesundheitsbezogener Lebensqualität zu erhöhen, da sie nur die Patientinnen und Patienten mit bestimmten Werten zu Studienbeginn berücksichtigen oder weil der Anteil der fehlenden Werte zu hoch und differenziell zwischen den Armen war.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aller übrigen Endpunkte wird für beide Studien als niedrig bewertet.

Tabelle 19: Überblick über ersetzte Werte bei einzelnen Endpunkten der Studien BE SURE und BE RADIANT zur Einschätzung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials (Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der Vorbehandlung)

Endpunkt Zeitpunkt (Ersetzungsstrategie)	BE SURE		BE RADIANT	
	Bimekizumab (N = 87)	Adalimumab (N = 84)	Bimekizumab (N = 128)	Secukinumab (N = 228)
Studienabbrecher	5 (5,7)	3 (3,6)	8 (6,3)	22 (9,6)
Remission (PASI 100)				
N (%) in Auswertung (NRI)	87 (100)	84 (100)	128 (100)	228 (100)
ersetzte Werte (NRI), n (%)	6 (6,9)	5 (6,0)	12 (9,4)	27 (11,8)
Kopfhaut-IGA ^a				
N (%) in Auswertung (NRI)	84 (96,6)	75 (89,3)	112 (87,5)	203 (89,0)
ersetzte Werte (NRI), n (%)	6 (6,9)	5 (6,0)	12 (9,4)	23 (10,1)
pp-IGA ^a				
N (%) in Auswertung (NRI)	26 (29,9)	22 (26,2)	30 (23,4)	64 (28,1)
ersetzte Werte (NRI), n (%)	2 (2,3)	3 (3,6)	2 (1,6)	9 (3,9)
mNAPSI 100 ^b				
N (%) in Auswertung (NRI)	47 (54,0)	58 (69,0)	75 (58,6)	114 (50,0)
ersetzte Werte (NRI), n (%)	4 (4,6)	4 (4,8)	7 (5,5)	11 (4,8)
PSD (alle Domänen ^c)				
N (%) in Auswertung (NRI)	86 (98,9)	81 (96,4)	128 (100)	228 (100)
ersetzte Werte (NRI), n (%)	26 (29,9)	24 (28,6)	12 (9,4)	28 (12,3)
DLQI ≤ 1				
N (%) in Auswertung (NRI)	87 (100)	84 (100)	128 (100)	228 (100)
ersetzte Werte (NRI), n (%)	8 (9,2)	7 (8,3)	12 (9,4)	28 (12,3)
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)				
N (%) in Auswertung zum letzten Zeitpunkt	79 (90,8)	76 (90,5)	116 (90,6)	200 (87,7)
SF-36 PCS / MCS				
N (%) in Auswertung (%) zum letzten Zeitpunkt	79 (90,8)	76 (90,5)	nicht erhoben	nicht erhoben

a. Operationalisiert als Kopfhaut- bzw. pp-IGA = 0; ausgewertet wurden nur Patientinnen und Patienten, die zu Beginn der Studie eine Beteiligung der Kopfhaut bzw. pp-IGA hatten (Kopfhaut-IGA ≥ 2 bzw. pp-IGA ≥ 2).

b. Ausgewertet wurden nur Patientinnen und Patienten, die zu Beginn der Studie eine Beteiligung der Fingernägel aufwiesen (mNAPSI > 0).

c. Operationalisiert als Domänenscore = 0; in der Studie BE SURE wurden 14 Domänen erhoben, von denen der pU nur Daten zu den Domänen Juckreiz, Schmerz, Schuppung, Rötung und Brennen vorlegt; in der BE RADIANT wurden nur die 3 Domänen Juckreiz, Schmerz und Schuppung erhoben und vorgelegt.

DLQI: Dermatology Life Quality Index; IGA: Investigator's Global Assessment; MCS: Mental Component Summary; mNAPSI: modifizierter Nagelpsoriasis-Schweregrad-Index; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten mit Ereignis; NRI: Non-Responder Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Summary; pp-IGA: palmoplantares-IGA; PSD: Psoriasis-Tagebuch; SF-36: Short Form 36-Item Health Survey; VAS: visuelle Analogskala

Aussagesicherheit

Für die qualitative Zusammenfassung wird, wie in Abschnitt 2.3.1.1 beschrieben, die Studie BE RADIANT als Anker genutzt. Die Bewertung der Aussagesicherheit und des Ausmaßes beruht zunächst auf den Ergebnissen der aussagekräftigeren Studie BE RADIANT. Die Ergebnisse der aussagekräftigeren Studie werden dabei nicht durch die Ergebnisse der Studie BE SURE infrage gestellt. Sind die Ergebnisse beider Studien bei gleicher Effektrichtung statistisch signifikant, können die Ergebnisse der Studie BE SURE die Aussagesicherheit der Studie BE RADIANT erhöhen, sofern keine weiteren Aspekte die Aussagesicherheit beeinträchtigen.

Auf Basis der verfügbaren Informationen können in der Studie BE RADIANT für die Endpunkte Gesamtmortalität, Remission (PASI 100), Patientenberichtete Symptombefreiheit (PSD), Gesundheitsbezogene Lebensqualität ($DLQI \leq 1$), SUEs, Abbruch wegen UEs und alle spezifischen UEs aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Da in der vorliegenden Fragestellung 2 keine weiteren Aspekte die Aussagesicherheit beeinträchtigen, können in der Gesamtschau der beiden Studien die Ergebnisse der Studie BE SURE die Aussagesicherheit der Studie BE RADIANT erhöhen, sodass für diese Endpunkte Belege abgeleitet werden können (zur Begründung siehe Abschnitt 2.3.2.1).

Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse der Endpunkte Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (Kopfhaut-IGA = 0) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) können in der Studie BE RADIANT maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden, in der Studie BE SURE dagegen aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials Hinweise. Wenn die Ergebnisse beider Studien bei gleicher Effektrichtung statistisch signifikant sind, kann auch hier eine Hochstufung der Aussagesicherheit durch die Ergebnisse der Studie BE SURE erfolgen, sodass in der Gesamtschau der beiden Studien für diese Endpunkte Hinweise abgeleitet werden können. Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) wurde nur in der Studie BE SURE erhoben. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt war niedrig, daher kann für diesen Endpunkt ein Hinweis beispielsweise auf einen Zusatznutzen ausgesprochen werden.

2.4.2.3 Ergebnisse

Tabelle 20 und Tabelle 21 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Bimekizumab mit Adalimumab (BE SURE) oder Secukinumab (BE RADIANT) bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Endpunkte zum PASI 90 und PASI 75 werden ergänzend dargestellt, für die Ableitung des Zusatznutzens wird die Remission (PASI 100) herangezogen. Zudem werden die Ergebnisse zur Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (mNAPSI 100) ebenfalls sowie die Ergebnisse zur

Erscheinungsfreiheit der Handflächen und Fußsohlen (pp-IGA = 0) in Anhang B ergänzend dargestellt.

Tabellen zu häufigen UEs, SUEs und Abbruch wegen UEs sind in Anhang E, sowie Verlaufskurven in Anhang D dargestellt.

Bei den häufigen SUEs wählt der pU in Modul 4 B als Grenze für die Darstellung ein Auftreten bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten und berücksichtigt nicht, dass auch solche Ereignisse aufgeführt werden sollen, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. Da die 5 %-Grenze nur im Vergleichsarm der Studie BE RADIANT mit 11 Patientinnen und Patienten über dem Wert von 10 Patientinnen und Patienten und der Unterschied gering ist, bleibt dies ohne Konsequenzen.

Tabelle 20: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der Vorbehandlung) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Bimekizumab		Adalimumab oder Secukinumab		Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamt mortalität					
BE SURE (Woche 24)	83	0 (0)	84	0 (0)	–
BE RADIANT (Woche 48)	128	1 (0,8)	228	1 (0,4)	1,54 [0,13; 18,63]; 0,733
Morbidität					
Remission (PASI 100)					
BE SURE	87	59 (67,8)	84	33 (39,3)	1,69 [1,24; 2,30]; < 0,001
BE RADIANT (Woche 48)	128	79 (61,7)	228	109 (47,8)	1,29 [1,07; 1,56]; 0,010
PASI 90 (ergänzend dargestellt)					
BE SURE (Woche 24)	87	77 (88,5)	84	50 (59,5)	1,46 [1,20; 1,78]; < 0,001
BE RADIANT (Woche 48)	128	108 (84,4)	228	160 (70,2)	1,19 [1,06; 1,33]; 0,004
PASI 75 (ergänzend dargestellt)					
BE SURE (Woche 24)	87	81 (93,1)	84	64 (76,2)	1,22 [1,06; 1,40]; 0,003
BE RADIANT (Woche 48)	128	115 (89,8)	128	187 (82,0)	1,09 [1,00; 1,18]; 0,062
Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (Kopfhaut-IGA) ^b					
BE SURE (Woche 24)	84	71 (84,5)	75	50 (66,7)	1,28 [1,05; 1,55]; 0,008
BE RADIANT (Woche 48)	112	87 (77,7)	203	150 (73,9)	1,05 [0,92; 1,19]; 0,493
Erscheinungsfreiheit der Handflächen und Fußsohlen (pp-IGA) ^c					
BE SURE (Woche 24)	keine verwertbaren Daten				
BE RADIANT (Woche 48)	keine verwertbaren Daten				
Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (mNAPSI 100) ^d					
BE SURE (Woche 24)	keine verwertbaren Daten				
BE RADIANT (Woche 48)	keine verwertbaren Daten				
patientenberichtete Symptombefreiheit (PSD) ^e					
PSD-Juckreiz					
BE SURE (Woche 24)	86	30 (34,9)	81	18 (22,2)	1,57 [0,95; 2,60]; 0,076
BE RADIANT (Woche 48)	128	77 (60,2)	228	106 (46,5)	1,28 [1,05; 1,57]; 0,018
PSD-Schmerz					
BE SURE (Woche 24)	86	44 (51,2)	81	28 (34,6)	1,44 [1,00; 2,08]; 0,041
BE RADIANT (Woche 48)	128	104 (81,3)	228	164 (71,9)	1,12 [1,00; 1,25]; 0,070
PSD-Schuppung					
BE SURE (Woche 24)	86	37 (43,0)	81	19 (23,5)	1,86 [1,15; 2,99]; 0,007
BE RADIANT (Woche 48)	128	90 (70,3)	228	117 (51,3)	1,36 [1,15; 1,61]; < 0,001

Tabelle 20: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der Vorbehandlung) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Bimekizumab		Adalimumab oder Secukinumab		Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
PSD-Rötung					
BE SURE (Woche 24)	86	36 (41,9)	81	17 (21,0)	2,06 [1,25; 3,40]; 0,003
BE RADIANT (Woche 48)				nicht erhoben	
PSD-Brennen					
BE SURE (Woche 24)	86	39 (45,3)	81	28 (34,6)	1,29 [0,88; 1,89]; 0,178
BE RADIANT (Woche 48)				nicht erhoben	
PSD-weitere Skalen					
BE SURE (Woche 24) ^f				keine Angaben	
BE RADIANT (Woche 48)				nicht erhoben	
patientenberichtete Symptomatik					
Patient Global Assessment					
BE SURE (Woche 24)				keine Angaben	
BE RADIANT (Woche 48)				keine Angaben	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
DLQI ≤ 1					
BE SURE (Woche 24)	87	59 (67,8)	84	44 (52,4)	1,29 [1,01; 1,65]; 0,042
BE RADIANT (Woche 48)	128	101 (78,9)	228	157 (68,9)	1,13 [1,00; 1,29]; 0,060
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)^g					
BE SURE (Woche 24)	83	58 (69,9)	84	59 (70,2)	–
BE RADIANT (Woche 48)	128	110 (85,9)	228	191 (83,8)	–
SUEs^g					
BE SURE (Woche 24)	83	1 (1,2)	84	4 (4,8)	0,26 [0,03; 2,64]; 0,206
BE RADIANT (Woche 48)	128	8 (6,3)	228	19 (8,3)	0,74 [0,33; 1,65]; 0,455
Abbruch wegen UEs					
BE SURE (Woche 24)	83	1 (1,2)	84	2 (2,4)	0,41 [0,04; 4,54]; 0,459
BE RADIANT (Woche 48)	128	2 (1,6)	228	6 (2,6)	0,59 [0,12; 2,78]; 0,498
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)					
BE SURE (Woche 24)	83	47 (56,6)	84	42 (50,0)	1,13 [0,85; 1,49]; 0,401
BE RADIANT (Woche 48)	128	89 (69,5)	228	135 (59,2)	1,15 [0,99; 1,35]; 0,076
Pilzinfektionen (HLGT, UE)^h					
BE SURE (Woche 24)	83	13 (15,7)	84	0 (0)	27,32 [1,65; 452,23] ⁱ ; < 0,001
BE RADIANT (Woche 48)	128	50 (39,1)	228	22 (9,6)	3,83 [2,47; 5,96]; < 0,001

Tabelle 20: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der Vorbehandlung) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Bimekizumab		Adalimumab oder Secukinumab		Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>a. RR und KI: CMH-Test mit Region als Stratifizierungsvariable; p-Wert: CMH-Test auf allgemeine Assoziation. Fehlende Werte für Morbiditäts- und gesundheitsbezogene Lebensqualität-Endpunkte wurden mittels non-Responder Imputation (NRI) ersetzt.</p> <p>b. Operationalisiert als Score = 0, bei einer gleichzeitigen Verbesserung um mindestens 2 Skaleneinheiten zu Studienbeginn. Das Instrument wurde im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten erhoben, die zum Studienbeginn eine Kopfhautbeteiligung hatten. Die Auswertung wurde nur für Patientinnen und Patienten durchgeführt, die zum Studienbeginn einen Grad ≥ 2 hatten.</p> <p>c. Operationalisiert als Score = 0, bei einer gleichzeitigen Verbesserung um mindestens 2 Skaleneinheiten zu Studienbeginn. Das Instrument wurde im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten erhoben, die zum Studienbeginn eine Handflächen- und Fußsohlenbeteiligung hatten. Das entsprach in der BE SURE 28 % und in der BE RADIANT 26 % der randomisierten Patientinnen und Patienten. Die Ergebnisse werden nur ergänzend im Anhang dargestellt.</p> <p>d. Das Instrument wurde im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten erhoben, die zum Studienbeginn eine Beteiligung der Fingernägel hatten. Das entsprach in der BE SURE 61 % und in der BE RADIANT 53 % der randomisierten Patientinnen und Patienten. Die Ergebnisse werden nur ergänzend im Anhang dargestellt.</p> <p>e. operationalisiert als Score = 0 für alle Symptome</p> <p>f. In der BE SURE wurden folgende Skalen zusätzlich erhoben: Rissbildung, Trockenheit, Reizung, Empfindlichkeit, Läsionen, Verdickung, Abgeschlagenheit, Verlegenheit und Kleiderwahl</p> <p>g. ohne erkrankungsbezogene Ereignisse</p> <p>h. HLGT „Infektionserkrankungen durch Pilze“; die Ereignisse beruhen zu einem großen Teil auf dem PT „orale Candidose“</p> <p>i. eigene Berechnung, RR und 95 %-KI asymptotisch mit Stetigkeitskorrektur von 0,5; p-Wert unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [23])</p> <p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; HLGT: Begriff für die Gruppe auf hoher Ebene; IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; mNAPSI: modifizierter Nagelpsoriasis-Schweregrad-Index; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; pp-IGA: palmoplantares-IGA; PSD: Psoriasis-Tagebuch; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 21: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der Vorbehandlung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Bimekizumab			Adalimumab oder Secukinumab			Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab MD [95 %-KI] ^c ; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Behand- lungsende ^b MW ^c (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Behand- lungsende ^b MW ^c (SE)	
Morbidity							
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^d							
BE SURE	79	76,6 (16,7)	12,0 (1,6)	76	71,5 (18,6)	8,4 (1,5)	3,55 [-0,64; 7,74]; 0,096
BE RADIANT	116	71,5 (20,9)	12,6 (1,4)	200	73,0 (20,9)	11,0 (1,0)	1,59 [-1,71; 4,88]; 0,344
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36 PCS ^e							
BE SURE	79	50,7 (8,5)	5,5 (0,6)	76	48,2 (10,0)	4,4 (0,6)	1,02 [-0,71; 2,75]; 0,246
BE RADIANT	Endpunkt nicht erhoben						
SF-36 MCS ^f							
BE SURE	79	52,1 (8,8)	4,1 (0,7)	76	52,8 (8,4)	2,2 (0,6)	1,93 [0,20; 3,67]; 0,029 Hedges' g ^g : 0,35 [0,03; 0,67]
BE RADIANT	Endpunkt nicht erhoben						
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. b. Für BE SURE zum Zeitpunkt 24 Wochen und für BE RADIANT zum Zeitpunkt 48 Wochen c. Änderungen, Mittelwertdifferenzen und KIs; MMRM mit Behandlung, Visite, Behandlung*Visite, Region und Wert zum Studienbeginn als feste Effekte, Visite als Messwiederholung und Patient als zufälliger Effekt d. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; positive Effekte (Bimekizumab minus Adalimumab oder Secukinumab) bedeuten einen Vorteil für die Bimekizumab (Skalenspannweite 0 bis 100). e. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Bimekizumab minus Adalimumab oder Secukinumab) bedeuten einen Vorteil für Bimekizumab (Skalenspannweite von 7–70) f. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität; positive Effekte (Bimekizumab minus Adalimumab oder Secukinumab) bedeuten einen Vorteil für Bimekizumab (Skalenspannweite von 6–70) g. Hedges' g: eigene Berechnung KI: Konfidenzintervall; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: Physical Component Summary; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form 36-Item Health Survey; VAS: visuelle Analogskala							

Auf Basis der vorliegenden Informationen können wie in Abschnitt 2.3.1.2 beschrieben und da in der vorliegenden Fragestellung 2 keine weiteren Aspekte die Aussagesicherheit beeinträchtigen, für die Endpunkte Gesamtmortalität, Remission (PASI 100), Patientenberichtete Symptombefreiheit (PSD), Gesundheitsbezogene Lebensqualität ($DLQI \leq 1$), SUEs, Abbruch wegen UEs und alle spezifischen UEs in der Gesamtschau der Studien BE RADIANT und BE SURE maximal Belege beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Für die Endpunkte zur Gesamtmortalität und Nebenwirkungen maximal Hinweise, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für die Endpunkte Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (Kopfhaut-IGA = 0) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) können maximal Hinweise beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) wurde nur in der Studie BE SURE erhoben. Das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt war niedrig, daher kann für diesen Endpunkt ein Hinweis beispielsweise auf einen Zusatznutzen ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich für die Studie BE RADIANT kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie BE SURE traten keine Todesfälle auf. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Remission (PASI 100)

Für den Endpunkt Remission, ermittelt über den PASI 100, zeigt sich in beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dieser ist allerdings bei der maßgeblichen Studie BE RADIANT nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Erscheinungsfreiheit Kopfhaut (Kopfhaut-IGA = 0)

Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (Kopfhaut-IGA = 0) zeigt sich in der Studie BE SURE zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab. Für die maßgebliche Studie BE RADIANT zeigt sich allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich aufgrund des fehlenden Vorteils in der maßgeblichen Studie BE RADIANT kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Erscheinungsfreiheit Handflächen und Fußsohlen (pp-IGA = 0) und Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (mNAPSI 100)

Für die Endpunkte Erscheinungsfreiheit Handflächen und Fußsohlen (pp-IGA = 0) und Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (mNAPSI 100) liegen keine verwertbaren Daten vor. Der pU zieht für seine Auswertungen jeweils die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten heran, die zu Studienbeginn eine palmoplantare Psoriasis mit einem Grad von mindestens 2 (pp-IGA ≥ 2) bzw. eine Nagelpsoriasis (mNAPSI > 0) hatten. Diese Auswertungen berücksichtigen einen bedeutenden Anteil der randomisierten Patientinnen und Patienten nicht und sind daher für die Ableitung des Zusatznutzens ungeeignet (siehe Abschnitt 2.4.2.2). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Patientenberichtete Symptommfreiheit

PSD-Juckreiz

Für den Endpunkt PSD-Juckreiz zeigt sich in der Studie BE RADIANT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dieser ist allerdings nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

PSD-Schmerz

Für den Endpunkt PSD-Schmerz zeigt sich für die Studie BE RADIANT kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

PSD-Schuppung

Für den Endpunkt PSD- Schuppung zeigt sich für beide Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab bzw. Secukinumab. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

PSD-Rötung

Für den Endpunkt PSD-Rötung zeigt sich für die Studie BE SURE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab. In der Studie BE RADIANT wurde dieser Endpunkt nicht erhoben. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab.

PSD-Brennen

Für den Endpunkt PSD-Brennen zeigt sich für die Studie BE SURE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie BE RADIANT wurde dieser Endpunkt nicht erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Weitere patientenberichtete Symptombfreiheit (PSD-weitere Skalen)

Laut Protokoll wurden in der Studie BE SURE weitere Skalen der patientenberichteten Symptombfreiheit erhoben. Der pU legt jedoch im Dossier für die relevante Teilpopulation keine Daten zu diesem Endpunkt vor (siehe Abschnitt 2.4.2.2). In der Studie BE RADIANT wurde keine weiteren Skalen der patientenberichteten Symptombfreiheit erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Patientenberichtete Symptomatik (Patient Global Assessment)

Laut Protokoll wurde in beiden Studien der Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (Patient Global Assessment) erhoben. Der pU legt jedoch im Dossier für die relevante Teilpopulation keine Daten zu diesem Endpunkt vor (siehe Abschnitt 2.4.2.2). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich für beide Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

DLQI ≤ 1

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den DLQI zeigt sich in der Studie BE SURE zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab. Für die maßgebliche Studie BE RADIANT zeigt sich allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich aufgrund des fehlenden Vorteils in der maßgeblichen Studie BE RADIANT kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

SF-36 PCS

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den SF-36 zeigt sich im PCS für die Studie BE SURE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie BE RADIANT wurde dieser Endpunkt nicht erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

SF-36 MCS

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den SF-36 zeigt sich im MCS für die Studie BE SURE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Das KI für das Hedges' g liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des

Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. In der Studie BE RADIANT wurde dieser Endpunkt nicht erhoben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE)

Für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE) zeigt sich für beide Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Pilzinfektionen (UE)

Für den Endpunkt Pilzinfektionen (UE) zeigt sich für beide Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab bzw. Secukinumab. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen höheren Schaden von Bimekizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.4.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Effektmodifikatoren als relevant erachtet:

- Alter (< 40 Jahre / $40 \text{ bis } < 65$ Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Krankheitsschwere (PASI < 20 / PASI ≥ 20)

Alle genannten Subgruppenmerkmale und Trennwerte waren für die Gesamtstudienpopulationen der beiden Studien präspezifiziert. Der pU legt Subgruppenanalysen für alle im Dossier aufgeführten Endpunkte vor.

Die Beschreibungen der Subgruppenanalysen für binäre und stetige Endpunkte Modul 4 B sind nicht nachvollziehbar. Eigene Berechnungen ergeben, dass der pU für binäre Endpunkte den Breslow-Day-Test auf Homogenität der Odds Ratios (ORs) verwendet hat. Erforderlich wäre jedoch ein Test auf Subgruppeneffekte bezüglich des Effektmaßes relatives Risiko (RR). Bei den 2 Effektmaßen kann es zu unterschiedlichen Ergebnissen bei der Beurteilung einer Effektmodifikation kommen. Für stetige Endpunkte gibt der pU an, im Rahmen eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) den Term Subgruppe*Behandlung*Visite herangezogen zu haben. Die konkrete Umsetzung zur Berechnung eines p-Wertes für Subgruppeneffekte ist nicht beschrieben. Auch bleibt unklar, wie der Interaktionsterm zu interpretieren ist. Aus den beschriebenen Gründen sind die

Subgruppenanalysen nicht verwertbar und werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

2.4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für Fragestellung 2 (erwachsene Patientinnen und Patienten; die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben) auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [21].

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

2.4.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4.2.3 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 22).

Bestimmung der Endpunktkategorie für den Endpunkt Remission (PASI 100)

Wie in Abschnitt 2.3.3.1 beschrieben, hängt die Einschätzung, um welche Endpunktkategorie es sich bei der Remission (PASI 100) handelt, von der Ausgangssituation der Patientinnen und Patienten ab, insbesondere der Schwere und des Grads der Beeinträchtigung durch ihre Symptome, die mit PASI gemessen werden (Rötung, Dicke und Schuppung der psoriatischen Plaques).

Für die Einschätzung der Schwere der Symptome wird auf die Daten zu Studienbeginn zurückgegriffen. Dabei liegt der mediane PASI-Wert zu Studienbeginn in allen Studienarmen unterhalb von 20 (BE SURE: 19,8 im Bimekizumab- und 17,4 im Adalimumabarm; BE RADIANT: 18,8 im Bimekizumab- und 18,2 im Secukinumabarm). Die PASI-Werte liegen damit für die Mehrheit der Teilnehmenden eher in einem nicht schwerwiegenden Bereich [14,17]. Daher wird der Endpunkt Remission (PASI 100) für diese Patientinnen und Patienten der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Diese Einordnung weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser den Endpunkt Remission der Kategorie schwerwiegend zuordnet.

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur patientenberichteten Symptombefreiheit (Endpunkte PSD-Juckreiz, PSD-Schuppung und PSD-Rötung)

Für die Bestimmung der Endpunktkategorie der Endpunkte PSD-Juckreiz, PSD-Schuppung und PSD-Rötung ist, wie in Abschnitt 2.3.3.1 bereits beschrieben, die Ausgangssituation der Patientinnen und Patienten relevant. Zu Studienbeginn lagen für die Fragestellung 2 die entsprechenden Werte in der Studie BE SURE für alle 3 Endpunkte bei rund 7 und in der Studie

BE RADIANT für PSD- Juckreiz und PSD-Schuppung zwischen 6,2 und 6,7. PSD-Rötung wurde in dieser Studie nicht erhoben. Anhand dieser Werte werden die Endpunkte in die Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen eingeordnet.

Zur Festlegung der Endpunktkategorien für die Endpunkte PSD-Juckreiz, PSD-Schuppung und PSD-Rötung zieht der pU Schwellenwerte heran, die schwerwiegende von nicht schwerwiegender Symptomatik abgrenzen sollen. Diese Schwellenwerte bestimmt der pU basierend auf Daten der Studien BE SURE, BE VIVID und BE READY mithilfe des Youden's Index und 2 weiterer Verfahren als Sensitivitätsanalysen [22] und der 1. Frage des DLQI als Anker.

Ungeachtet einer methodischen Prüfung ist diese Vorgehensweise für die Bestimmung eines Schwellenwertes nicht geeignet, da der verwendete Anker die einzelnen Symptome „Juckreiz“, „Schuppung“ und „Rötung“ nicht adäquat abbildet. Die Endpunkte PSD-Juckreiz, PSD-Schuppung und PSD-Rötung werden daher in die Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen eingeordnet.

Diese Einordnung weicht von der Einschätzung des pU ab, der diese Endpunkte der Kategorie schwerwiegend zuordnet.

Tabelle 22: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der Vorbehandlung) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität		
BE SURE	0 % vs. 0 % RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
BE RADIANT	0,8 % vs. 0,4 % RR: 1,54 [0,13; 18,63] p = 0,733	
Morbidität		
Remission (PASI 100)		
BE SURE	67,8 % vs. 39,3 % RR: 1,69 [1,24; 2,30] RR: 0,59 [0,43; 0,81] ^c p < 0,001	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
BE RADIANT	61,7 % vs. 47,8 % RR: 1,29 [1,07; 1,56] RR: 0,78 [0,64; 0,93] ^c p = 0,010	
Erscheinungsfreiheit Kopfhaut (Kopfhaut-IGA)		
BE SURE	84,5 % vs. 66,7 % RR: 1,28 [1,05; 1,55] RR: 0,78 [0,65; 0,95] ^c p = 0,008	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
BE RADIANT	77,7 % vs. 73,9 % RR: 1,05 [0,92; 1,19] p = 0,493	
Erscheinungsfreiheit Handflächen und Fußsohlen (pp-IGA)		
BE SURE	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
BE RADIANT		
Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (mNAPSI 100)		
BE SURE	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
BE RADIANT		

Tabelle 22: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der Vorbehandlung) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
PSD-Juckreiz		
BE SURE	34,9 % vs. 22,2 % RR: 1,57 [0,95; 2,60] p = 0,076	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
BE RADIANT	60,2 % vs. 46,5 % RR: 1,28 [1,05; 1,57] RR: 0,78 [0,64; 0,95] ^c p = 0,018	
PSD-Schmerz		
BE SURE	51,2 % vs. 34,6 % RR: 1,44 [1,00; 2,08] RR: 0,69 [0,48; 1,00] ^c p 0,041	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
BE RADIANT	81,3 % vs. 71,9 % RR: 1,12 [1,00; 1,25] p 0,070	
PSD-Schuppung		
BE SURE	43,0 % vs. 23,5 % RR: 1,86 [1,15; 2,99] RR: 0,54 [0,33; 0,87] ^c p = 0,007	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
BE RADIANT	70,3 % vs. 51,3 % RR: 1,36 [1,15; 1,61] RR: 0,74 [0,62; 0,87] ^c p < 0,001	
	Wahrscheinlichkeit: Beleg	
PSD-Rötung		
BE SURE	41,9 % vs. 21,0 % RR: 2,06 [1,25; 3,40] RR: 0,49 [0,29; 0,80] ^c p = 0,003	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
BE RADIANT	nicht erhoben Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt ^e	
PSD-Brennen		
BE SURE	45,3 % vs. 34,6 % RR: 1,29 [0,88; 1,89] p = 0,178	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
BE RADIANT	nicht erhoben	

Tabelle 22: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der Vorbehandlung) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
PSD-weitere Skalen		
BE SURE	keine Angaben	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
BE RADIANT	nicht erhoben	
Patientenberichtete Symptomatik (Patient Global Assessment)		
BE SURE	keine Angaben	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
BE RADIANT		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
BE SURE	12,0 vs. 8,4 MD: 3,55 [-0,64; 7,74]; p = 0,096	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
BE RADIANT	12,6 vs. 11,0 MD: 1,59 [-1,71; 4,88]; p 0,344	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Ansprechen DLQI ≤ 1		
BE SURE	67,8 % vs. 52,4 % RR: 1,29 [1,01; 1,65] RR: 0,78 [0,61; 0,99] ^c p = 0,042	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
BE RADIANT	78,9 % vs. 68,9 % RR: 1,13 [1,00; 1,29] p = 0,060	
SF-36 PCS		
BE SURE	5,5 vs. 4,4 MD: 1,02 [-0,71; 2,75]; p = 0,246	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
BE RADIANT	Endpunkt nicht erhoben	
SF-36 MCS		
BE SURE	4,1 vs. 2,2 MD: 1,93 [0,20; 3,67]; p = 0,029 Hedges'g: 0,35 [0,03; 0,67] ^f	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
BE RADIANT	Endpunkt nicht erhoben	

Tabelle 22: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der Vorbehandlung) (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUEs		
BE SURE	1,2 % vs. 4,8 % RR: 0,26 [0,03; 2,64] p = 0,206	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
BE RADIANT	6,3 % vs. 8,3 % RR: 0,74 [0,33; 1,65] p = 0,455	
Abbruch wegen UEs		
BE SURE	1,2 % vs. 2,4 % RR: 0,41 [0,04; 4,54] p = 0,459	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
BE RADIANT	1,6 % vs. 2,6 % RR: 0,59 [0,12; 2,78] p = 0,498	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE)		
BE SURE	56,6 % vs. 50,0 % RR: 1,13 [0,85; 1,49] p = 0,401	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
BE RADIANT	69,5 % vs. 59,2 % RR: 1,15 [0,99; 1,35] p = 0,076	
Pilzinfektionen (UE)		
BE SURE	15,7 % vs. 0 % RR: 27,32 [1,65; 452,23] RR: 0,04 [0,002; 0,61] ^c p < 0,001	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
BE RADIANT	39,1 % vs. 9,6 % RR: 3,83 [2,47; 5,96] RR: 0,26 [0,17; 0,40] ^c p < 0,001	
	Wahrscheinlichkeit: Beleg	

Tabelle 22: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der Vorbehandlung) (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab Ereignisanteil (%) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>d. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>e. Nur in der Studie BE SURE liegen für diesen Endpunkt Ergebnisse vor. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials kann maximal ein Anhaltspunkt für diesen Endpunkt abgeleitet werden (siehe Abschnitt 2.4.2.2).</p> <p>f. Liegt das KI für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2], wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>DLQI: Dermatology Life Quality Index; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MCS: Mental Component Summary; MD: Mittelwertdifferenz; mNAPSI: modifizierter Nagelpsoriasis-Schweregrad-Index; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PCS: Physical Component Summary; pp-IGA: palmoplantares-IGA; PSD: Psoriasis-Tagebuch; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form 36-Item Health Survey; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.4.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 23 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 23: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der Vorbehandlung)

Positive Effekte	Negative Effekte
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen <ul style="list-style-type: none"> ▪ PSD-Schuppung: Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ PSD-Rötung: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pilzinfektionen: Beleg für einen größeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Daten zu dem Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (Patient Global Assessment) sowie Daten zu patientenberichteter Symptomfreiheit (PSD-Skalen, Studie BE SURE) werden trotz Erhebung vom pU nicht vorgelegt (siehe Abschnitt 2.3.2.1).	
PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PSD: Psoriasis-Tagebuch	

In der Gesamtschau ergeben sich sowohl positive Effekte in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen als auch ein negativer Effekt in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen.

Für die Endpunkte PSD-Schuppung und PSD-Rötung zeigen sich einmal ein Beleg und einmal ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Bimekizumab im Vergleich zu Adalimumab bzw. Secukinumab. Demgegenüber steht ein Beleg für einen größeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes für den Endpunkt Pilzinfektionen.

Zusammenfassend gibt es unter Berücksichtigung des prozentual hohen Anteils der Pilzinfektionen sowie der selektiven Darstellung der PSD-Skalen der patientenberichteten Symptommfreiheit (Tabelle 22) für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 2), keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die vorliegende Fragestellung einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Bimekizumab ableitet.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 24 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Bimekizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 24: Bimekizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine konventionelle Therapie nicht infrage kommt	Adalimumab oder Guselkumab oder Ixekizumab oder Secukinumab	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Adalimumab oder Brodalumab oder Guselkumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Risankizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A und B, Abschnitt 3.2)

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Plaque-Psoriasis nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach ist Bimekizumab angezeigt zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen [13].

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien in 2 Fragestellungen:

- Fragestellung 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine konventionelle Therapie nicht infrage kommt.
- Fragestellung 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

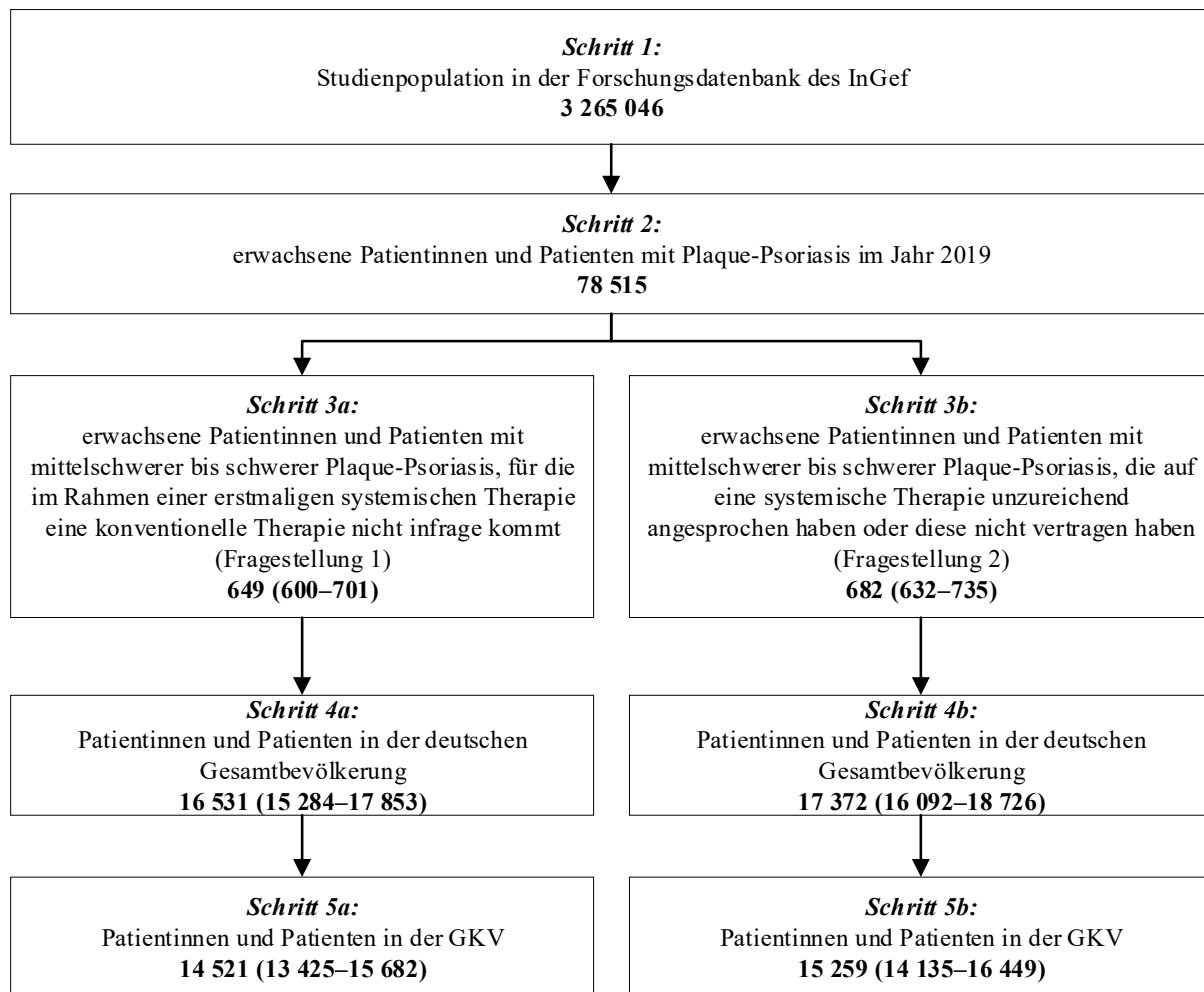
3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass die Versorgung von Patientinnen und Patienten mit Plaque-Psoriasis bereits nachweislich verbessert werden konnte. Einen therapeutischen Bedarf sieht er in der Bereitstellung von weiteren wirksamen Therapiealternativen mit schneller, vollständiger und langanhaltender Krankheitskontrolle, da bestehende Therapiealternativen mit verzögertem Wirkeintritt, unvollständiger Krankheitskontrolle und im Laufe der Zeit mit Unverträglichkeiten einhergehen oder ein Wirkverlust eintreten könne.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Grundlage bildet eine vom pU beauftragte Analyse von GKV-Abrechnungsdaten der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) [24-26]. Die InGef-Datenbank basiert auf GKV-Versichertendaten von ca. 60 gesetzlichen Krankenkassen. Die Forschungsdatenbank umfasst eine Stichprobe von ca. 4 Millionen Versicherten, die dem pU zufolge nach Alter und Geschlecht der deutschen Bevölkerung gemäß der Fortschreibung des Bevölkerungsstandes des

Statistischen Bundesamtes stratifiziert wurde. Die einzelnen Herleitungsschritte der Zielpopulation werden im Folgenden abgebildet (Abbildung 3) und näher erläutert.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt und 95 %-Konfidenzintervall in Klammern

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin

Abbildung 3: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt 1) Studienpopulation in der Forschungsdatenbank des InGef

Die Studienpopulation umfasst alle Versicherten aus der Forschungsdatenbank, für die in den Jahren 2014 bis einschließlich 2019 durchgängig Daten vorliegen und die in diesem 6 Jahre umfassenden Zeitraum durchgängig versichert waren. Darüber hinaus enthält sie alle im selben Zeitraum Geborenen und Versicherte, die im Beobachtungsjahr 2019 gestorben sind.

Unter Berücksichtigung der genannten Kriterien umfasst die Studienpopulation eine Anzahl von 3 265 046 Versicherten.

Schritt 2) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Plaque-Psoriasis im Jahr 2019

Innerhalb der Studienpopulation aus Schritt 1 wurden Patientinnen und Patienten mit Plaque-Psoriasis anhand von Codes gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM), identifiziert. Einer der folgenden Codes musste für Versicherte im Jahr 2019 als ambulant gesicherte Diagnose in mindestens 1 Quartal oder mindestens 1-mal stationär als Haupt- oder Nebendiagnose vorliegen:

- L40.0 Psoriasis vulgaris
- L40.8 Sonstige Psoriasis
- L40.9 Psoriasis, nicht näher bezeichnet

Folgende Versicherte wurden ausgeschlossen:

- Versicherte mit dem ICD-10-GM-Code L40.5 Psoriasis-Arthropathie (PsA) im Jahr 2019
- Versicherte, bei denen mindestens einer der oben genannten ICD-10-GM Codes im Jahr 2019 als gesicherte Ausschlussdiagnose vorliegt
- Versicherte, die zum Zeitpunkt der 1. Plaque-Psoriasis-Diagnose im Jahr 2019 jünger als 18 Jahre waren.

Daraus ergibt sich eine Anzahl von 78 515 Versicherten in der Studienpopulation.

Schritt 3) Patientinnen und Patienten gemäß den Fragestellungen 1 und 2

Die Patientinnen und Patienten der Fragestellung 1 und 2 wurden über die Routinedatenanalyse jeweils in mehreren Teilschritten ermittelt:

3a) Fragestellung 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine konventionelle Therapie nicht infrage kommt

- Zunächst wurden diejenigen Versicherten aus Schritt 2 identifiziert, bei denen mindestens 1 Verordnung eines bestimmten Biologikums im Jahr 2019 vorliegt. Auf diese Weise sollen laut pU gleichzeitig nur diejenigen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis identifiziert werden. Die relevanten Verordnungen wurde anhand von bestimmten Anatomisch-therapeutisch-chemischen (ATC)-Codes¹ ermittelt. Dabei wurden folgende Wirkstoffe bzw. ATC-Codes berücksichtigt: Abatacept (L04AA24), Adalimumab (L04AB04), Etanercept (L04AB01), Infliximab (L04AB02), Golimumab (L04AB06), Ustekinumab (L04AC05), Secukinumab (L04AC10), Brodalumab (L04AC12), Ixekizumab (L04AC13), Guselkumab (L04AC16),

¹ Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2019 [27].

Tildrakizumab (L04AC17), Risankizumab (L04AC18), Certolizumab pegol (L04AB05) [26].

Laut pU ergibt sich durch den oben genannten Aufgriff von Verordnungen systemischer Therapien mit Biologika eine Anzahl von 1631 Versicherten.

- Im nächsten Teilschritt wurde das Kriterium einer erstmaligen systemischen Therapie von Fragestellung 1 umgesetzt, indem diejenigen Versicherten explizit ausgeschlossen wurden, die zwischen dem 01.01.2014 bis zur 1. Verordnung eines Biologikums im Jahr 2019 eine weitere Verordnung einer systemischen Therapie (konventionell, Biologikum oder Apremilast), aufweisen. Neben den bereits beschriebenen Biologika wurden dabei folgende Therapien bzw. ATC-Codes berücksichtigt: Methotrexat (L01BA01, L04AX03, M01CX01), Trioxysalen (D05BA01), Methoxsalen (D05BA02), Bergapten (D05BA03), Ciclosporin (L04AD01), Fumarsäure (D05BX01, D05BX51), Acitretin (D05BB02), Dimethylfumarat (D05BX02), Leflunomid (L04AA13), Sulfasalazin (M01CX01[sic!]), Tofacitinib (L04AA29), Apremilast (L04AA32) [26].

Daraus ergibt sich für diesen Teilschritt eine Anzahl von 773 Versicherten.

- Beim letzten Teilschritt wurden diejenigen Versicherten ausgeschlossen, denen im Jahr 2019 erstmalig ein Biologikum verordnet wurde und die im weiteren Verlauf des Jahres 2019 einen Therapiewechsel innerhalb der systemischen Therapien aufweisen.

Nach Abzug von 124 Versicherten ergibt sich für die Fragestellung 1 eine Anzahl von 649 Patientinnen und Patienten in der Studienpopulation. Zudem gibt der pU das 95 %-Konfidenzintervall nach Clopper und Pearson an (600 bis 701 Patientinnen und Patienten) [25].

3b) Fragestellung 2: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Patientinnen und Patienten der Fragestellung 2 wurden als diejenige operationalisiert, die mindestens 1 Therapiewechsel innerhalb der verordneten systemischen Therapien aufweisen. Sie wurden wie folgt ermittelt:

- Zunächst wurden diejenigen Versicherten aus Schritt 2 identifiziert, bei denen mindestens 1 Verordnung einer systemischen Therapie im Jahr 2019 vorliegt. Auf diese Weise wurden laut pU nur Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis aufgegriffen. Die genannte Verordnung wurde anhand der in Schritt 3a genannten Wirkstoffe bzw. ATC-Codes von Biologika, konventionellen systemischen Therapien und Apremilast festgestellt.

Daraus ergibt sich für die Studienpopulation eine Anzahl von 4258 versicherten Erwachsenen mit einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis, die im Jahr 2019 mit einer systemischen Therapie behandelt wurden.

Alle Verordnungen systemischer Therapien im Jahr 2019 wurden für den nächsten Schritt zunächst mit einem Index-Datum versehen. Lagen mehrere Verordnungen systemischer Therapien zum selben Zeitpunkt vor, wurden diese als eine Therapie gewertet. Anschließend wurden nur diejenigen Versicherten eingeschlossen, die bis zu 365 Tage vor dem Index-Datum mindestens 1 andere systemische Therapie verordnet bekamen. Damit wurden auch diejenigen Versicherten in Fragestellung 2 eingeschlossen, die im Jahr 2019 erstmalig ein Biologikum verordnet bekamen und im selben Jahr einen Therapiewechsel aufweisen.

Aus den oben Teilschritten ergibt sich eine Anzahl von 682 Patientinnen und Patienten aus der Routinedatenanalyse für Fragestellung 2. Zudem wird das 95 %-Konfidenzintervall nach Clopper und Pearson angegeben (632 bis 735 Patientinnen und Patienten) [25].

Schritt 4) Patientinnen und Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung

Die anhand der Routinedatenanalyse identifizierten Patientinnen und Patienten wurden jeweils separat für Fragestellung 1 und 2 auf die deutsche Gesamtbevölkerung zum Stichtag des 31.12.2019 [28] hochgerechnet. Hierfür wurden zunächst 2 Quotienten gebildet jeweils aus der Anzahl identifizierter Patientinnen und Patienten aus Schritt 3a) bzw. 3b) und der in Schritt 1) gebildeten Studienpopulation. Der Quotient wurde schließlich jeweils multipliziert mit der Anzahl der deutschen Gesamtbevölkerung zum Stichtag des 31.12.2019 [28].

Für Fragestellung 1 gibt der pU eine Anzahl von 16 531 Patientinnen und Patienten (95 %-KI: 15 284 bis 17 853 Patientinnen und Patienten) und für Fragestellung 2 eine Anzahl von 17 372 Patientinnen und Patienten (95 %-KI: 16 092 bis 18 726 Patientinnen und Patienten) in der deutschen Gesamtbevölkerung für das Jahr 2019 an.

Schritt 5) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,84 % [28,29] ergibt sich für

- Fragestellung 1 eine Anzahl von 14 521 Patientinnen und Patienten (95 %-KI: 13 425 bis 15 682 Patientinnen und Patienten) und
- Fragestellung 2 eine Anzahl von 15 259 Patientinnen und Patienten (95 %-KI: 14 135 bis 16 449 Patientinnen und Patienten) in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das methodische Vorgehen des pU ist weitgehend nachvollziehbar. Insgesamt betrachtet ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für Fragestellung 1 mit Unsicherheit behaftet. Für Fragestellung 2 stellt die entsprechende Anzahl der Patientinnen und Patienten eher eine Untergrenze dar. Die maßgeblichen Punkte werden im Folgenden benannt.

Zu Schritt 2

Die Studienpopulation umfasst Versicherte, bei denen in mindestens 1 Quartal der ICD-10-GM-Code L40.0, L40.8 bzw. L40.9 dokumentiert ist. Für die interne Diagnosevalidierung hätten mindestens 2 Quartale herangezogen werden sollen (M2Q-Kriterium), um Fälle mit Fehldiagnose oder -codierung auszuschließen und somit einer potenziellen Überschätzung entgegenzuwirken.

Es werden neben einem für Plaque-Psoriasis spezifischen ICD-10-GM-Code die beiden unspezifischen Codes L40.8 und L40.9 herangezogen, da laut pU in der allgemeinen Codierpraxis sowohl spezifische als auch unspezifische Codierungen gleichzeitig auftraten. Dieses Vorgehen ist grundsätzlich plausibel, könnte in diesem Punkt jedoch zu einer Überschätzung führen, sofern Patientinnen und Patienten einen unspezifischen Diagnosecode, jedoch keine Plaque-Psoriasis aufweisen. Laut pU führte eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse, bei der nur der spezifische Code L40.0 berücksichtigt wurde, seinen Angaben zufolge zudem zu einer deutlich niedrigeren Zahl an potenziellen Patientinnen und Patienten mit Plaque-Psoriasis.

Den zugrunde liegenden Quellen [24,26] ist ein Zeitraum von 2014 bis 2019 für den Ausschluss der Patientinnen und Patienten mit einer Ausschlussdiagnose (ICD-Codes: L40.0, L40.8 und L40.9) zu entnehmen und nicht nur das Jahr 2019 wie vom pU im Dossier beschrieben.

Den Ausschluss der Patientinnen und Patienten mit der Codierung L40.5 PsA begründet der pU mit anderen Therapieempfehlungen für diese Patientinnen und Patienten. Anhand der Fachinformation von Bimekizumab (Stand: August 2021) [13] lässt sich nicht ableiten, dass ein Ausschluss aller Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis und begleitender PsA begründet ist. Es bleibt unklar, ob und wie viele Patientinnen und Patienten mit der spezifischen und gleichzeitigen Codierung L40.0 für Plaque-Psoriasis hierdurch ausgeschlossen wurden. Der pU benennt die Psoriasis-Arthritis als eine häufige Komorbidität der Plaque-Psoriasis, die bei bis zu 30 % der Betroffenen von Psoriasis auftreten könne. Insgesamt könnte das eben genannte Vorgehen des pU eine nicht unerhebliche Anzahl an Patientinnen und Patienten, die sowohl eine Plaque-Psoriasis als auch eine PsA aufweisen, ausschließen.

Zu Schritt 3 a) und b)

Es ergeben sich folgende Unsicherheiten bei der Herleitung durch folgende aufgegriffene Verordnungen systemischer Therapien anhand von ATC-Codes:

- Einige der aufgegriffenen Wirkstoffe sind neben der Behandlung der mittleren bis schweren Plaque-Psoriasis auch für andere Erkrankungen zugelassen. So ist z. B. das Biologikum Adalimumab laut Fachinformation (Stand: April 2021) unter anderem auch zugelassen zur Behandlung von Rheumatoider Arthritis und Uveitis [11], welche laut pU häufige Komorbiditäten der Plaque-Psoriasis sind. Dadurch könnten potenziell Patientinnen und Patienten aufgegriffen worden sein, die keine mittelschwere bis schwere

Plaque-Psoriasis haben, bei denen aber eine systemische Therapie zur Behandlung einer anderen Erkrankung verschrieben wurde.

- Die aufgegriffenen Biologika Abatacept und Golimumab sowie die zur konventionellen Therapie eingesetzten Wirkstoffe Tofacitinib, Leflunomid und Sulfasalazin sind laut Fachinformationen nicht für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Plaque-Psoriasis zugelassen [30-34]. Es ist zudem unklar, ob Sulfasalazin als Aufgreifverordnung überhaupt Anwendung fand, da der vom pU angegebene ATC-Code (M01CX01) laut ATC-Index dem Wirkstoff Methotrexat zugeordnet ist [27].
- Es bleibt unklar, ob die Wirkstoffe Methoxsalen, Bergapten und Trioxysalen generell zu einer zu konventionellen systemischen Therapie bei Plaque-Psoriasis gezählt werden [35,36].

Die Operationalisierung des Schweregrades der Erkrankung wird durch den Aufgriff von Patientinnen und Patienten, die eine systemische Therapie erhalten, umgesetzt. Ein im Jahr 2019 eingeführter ICD-10-GM-Code zur Dokumentation des Schweregrades bei Psoriasis (L40.7) wurde nicht verwendet, da dieser laut pU im Betrachtungsjahr 2019 noch nicht ausreichend implementiert sei in die Codierpraxis. Dies legt auch der vom pU zitierte Psoriasisreport nahe, bei dem eine Codierhäufigkeit des neuen ICD-10-GM-Codes von weniger als 2 % bei Betroffenen der Psoriasis berichtet wird [36]. Daher ist dieses Vorgehen des pU nachvollziehbar. Es kann jedoch nicht davon ausgegangen werden, dass alle Betroffenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis über dieses Vorgehen aufgegriffen werden, da nicht zwangsläufig alle Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis eine systemische Therapie erhalten, obwohl sie für eine solche infrage kämen. Dies kann zu einer Unterschätzung der Patientinnen und Patienten in den Zielpopulationen führen.

Zu Schritt 3a)

Der pU gibt an, Patientinnen und Patienten, denen im Jahr 2019 erstmalig ein Biologikum verordnet wurde und bei denen innerhalb des Jahres 2019 ein Therapiewechsel auf eine andere systemische Therapie festgestellt wurde, von Fragestellung 1 ausgeschlossen zu haben, da diese sich nicht eindeutig einer Fragestellung zuordnen lassen. Es lassen sich über die 124 Versicherten aus der Routinedatenanalyse rund 2774 Patientinnen und Patienten mit einer erstmaligen Verordnung eines Biologikums und anschließendem Wechsel der Therapie im selben Behandlungsjahr für die GKV-Zielpopulation ermitteln. Diese können sowohl der Fragestellung 1 als auch der Fragestellung 2 zugeordnet werden, wobei es sich um dieselben Patientinnen und Patienten handelt. Der pU hat diese Patientinnen und Patienten ausschließlich der Fragestellung 2 zugeordnet. Dies führt zu Unsicherheit in der Anzahl der Patientinnen und Patienten für Fragestellung 1.

Zu Schritt 3b)

Bei der Operationalisierung der Patientinnen und Patienten mit einem unzureichenden Ansprechen bzw. Unverträglichkeit einer systemischen Therapie gibt der pU einen Zeitraum von maximal 1 Jahr an, innerhalb dessen ein Therapiewechsel stattgefunden haben sollte. Somit

geht er implizit davon aus, dass alle Patientinnen und Patienten, die seit mehr als 1 Jahr eine systemische Therapie ohne Therapiewechsel erhalten, nicht für die Behandlung mit Bimekizumab infrage kommen. Die Zielpopulation umfasst in der Folge ausschließlich Patientinnen und Patienten, die im Betrachtungsjahr einen Therapiewechsel erhalten. Es bleiben somit diejenigen unberücksichtigt, die im Betrachtungsjahr für eine systemische Therapie infrage kommen, aber deren Therapiewechsel in einem weiter zurückliegenden Zeitraum stattfand. Hieraus resultiert tendenziell eine Unterschätzung.

Einordnung der Ergebnisse in bisherige Verfahren im Anwendungsgebiet

Die vom pU ausgewiesene Anzahl für Fragestellung 1 von 14 521 Patientinnen und Patienten (95 %-KI: 13 425 bis 15 682 Patientinnen und Patienten) liegt innerhalb der zuletzt im Beschluss vom G-BA angegebenen Anzahl von 3500 bis 24 400 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation [37,38].

Die vom pU ausgewiesene Anzahl für Fragestellung 2 von 15 259 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (95 %-KI: 14 135 bis 16 449 Patientinnen und Patienten) liegt unterhalb der zuletzt im Beschluss vom G-BA angegebenen Anzahl von circa 32 400 bis 97 100 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation [38] zur gleichen Fragestellung. Dem Beschluss liegen Patientenzahlen aus einem Dossier aus dem Jahr 2015 zu einem ähnlichen Anwendungsgebiet zugrunde [39]. Die Anzahl wurde damals als in der Größenordnung plausibel bewertet [40]. Die erhebliche Abweichung der Patientenzahlen resultiert im Wesentlichen aus folgenden Aspekten:

- Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis [39] bezogen auf alle erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Plaque-Psoriasis wurde im damaligen Dossier mit einer Spanne von 10,57 bis 28 % geschätzt, während die aktuelle Schätzung von ca. 5,4 % (eigene Berechnung anhand der Anzahl derjenigen mit mindestens 1 Verordnung einer systemischen Therapie im Jahr 2019 [n = 4258] im Verhältnis zum Ergebnis aus Schritt 2) ausgeht. Dieser Unterschied geht zurück auf die Verwendung einer unterschiedlichen Grundpopulation. In dem damaligen Dossier wurde die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ins Verhältnis gesetzt zu ausschließlich den Patientinnen und Patienten, deren Psoriasis mit L40.0 für Plaque-Psoriasis codiert wurde. In dem aktuellen Dossier wurden die Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ins Verhältnis gesetzt zu den Patientinnen und Patienten, deren Psoriasis mit L40.0, L40.8 und L40.9 codiert wurde. Hierdurch lässt sich der geringere Anteil an Patientinnen und Patienten mit mittelschwer bis schwerer Plaque-Psoriasis erklären. Insbesondere ist jedoch auch darauf hinzuweisen, dass der erheblich abweichende Anteilswert in Höhe von 28 % nicht aus einer Routinedatenanalyse sondern aus einer Befragung von Patientinnen und Patienten mit Plaque-Psoriasis zum Schweregrad ihrer Erkrankung ermittelt wurde.

- Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, werden in der vorliegenden Herleitung über diejenigen ermittelt, die im Betrachtungsjahr eine systemische Therapie erhalten und in 365 Tagen zuvor mindestens 1 andere systemische Therapie verordnet bekamen. Der Herleitung aus dem Jahr 2015 [39] ist zu entnehmen, dass dort zusätzlich alle diejenigen Patientinnen und Patienten mit einem Biologikum aufgegriffen wurden, die im Betrachtungsjahr keinen Therapiewechsel erhalten hatten.

Die abweichenden Anteilswerte liegen vorwiegend in den unterschiedlichen methodischen Herangehensweisen bei der Herleitung der Zielpopulation begründet. Erfolgt eine Operationalisierung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis über entsprechende verschriebene Arzneimittel aus einer Routinedatenanalyse, so sind Anzahlen zu Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation im unteren Bereich der zuletzt zugrunde gelegten Spanne (32 400 bis 97 100) im Beschluss des G-BA [38] zu erwarten. Aus Befragungen von Betroffenen ergab sich ein wesentlich höherer Anteilswert der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis und damit die Obergrenze der Spanne der Zielpopulation.

Angesichts der dargestellten methodischen Unwägbarkeiten sowie in Anbetracht dessen, dass in den Routinedatenanalysen die Gesamtheit der Patientinnen und Patienten mit PsA ausgeschlossen wurde, ist die Beibehaltung der Spanne (mit der bisherigen Untergrenze) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten von 32 400 bis 97 100 zu empfehlen. Für die Obergrenze der Anzahl der Patientinnen und Patienten sollten zukünftig ergänzende Quellen, insbesondere zum Schweregrad der Erkrankung, zur Validierung herangezogen werden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU erwartet tendenziell einen leichten Anstieg für die 1-Jahres-Prävalenz der Plaque-Psoriasis in den nächsten 5 Jahren. Bei der 1-Jahres-Inzidenz der Plaque-Psoriasis geht der pU davon aus, dass diese konstant bleibt bzw. in den nächsten 5 Jahren leicht abnimmt.

Der pU nimmt diese Schätzung auf der Basis der von ihm beauftragten Routinedatenanalyse des InGef vor, die auch der Berechnung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zugrunde liegt [25,26]. Dabei wurden anhand der InGef-Daten zunächst 1-Jahres-Prävalenzen und -Inzidenzen für die Jahre 2016 bis 2019 bestimmt und mittels linearer Regression für die Jahre 2020 bis 2026 berechnet.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 25 in Verbindung mit Tabelle 26.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A und B, Abschnitt 3.3)

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

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- Fragestellung 1: Adalimumab oder Guselkumab oder Ixekizumab oder Secukinumab
- Fragestellung 2: Adalimumab oder Brodalumab oder Guselkumab oder Ixekizumab oder Infliximab oder Risankizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab

Zu Bimekizumab sowie zu allen zweckmäßigen Vergleichstherapien liefert der pU Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zu den Kosten.

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Bimekizumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Angaben der Fachinformationen [11-13,41-46].

Aus den Fachinformationen ist für Bimekizumab, Guselkumab und Infliximab jeweils 1 Gabe alle 8 Wochen zu entnehmen. Daraus leitet der pU 6,5 Behandlungstage pro Jahr ab. Für Risankizumab und Ustekinumab gibt der pU jeweils 1 Gabe alle 12 Wochen mit Verweis auf die Fachinformationen [42,46] an und leitet daraus 4,3 Behandlungstage pro Jahr ab. Aus den Angaben der Fachinformationen für Brodalumab (1 Gabe alle 2 Wochen [41]), Ixekizumab (1 Gabe alle 4 Wochen [43]) und Secukinumab (1 monatliche Gabe [12]) leitet der pU 26,1, 13 beziehungsweise 12 Behandlungstage pro Jahr ab. Diese Angaben sind nachvollziehbar.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Bimekizumab, Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab, Brodalumab, Risankizumab und Ustekinumab sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [12,13,41-43,45,46].

Für Adalimumab weist der pU neben der allgemeinen Dosierungsempfehlung von 40 mg Adalimumab jede 2. Woche [11] zusätzlich eine Dosiserhöhung für Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf das Präparat ansprechen, auf 40 mg jede Woche oder 80 mg jede 2. Woche aus, die laut Fachinformation für diese Patientinnen und Patienten nützlich sein kann [11]. Da diese Dosiserhöhung nicht regelhaft und für einen individuellen Zeitraum empfohlen wird,

werden nachfolgend ausschließlich die Angaben zu der allgemeinen Dosierungsempfehlung bewertet.

Der Verbrauch von Infliximab wird in Abhängigkeit des Körpergewichts ermittelt [44]. Der pU rechnet mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 84,9 kg. Aus den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [47] ergibt sich ein durchschnittliches Gewicht von 77 kg und somit ein geringerer Verbrauch, als vom pU ausgewiesen.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Bimekizumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2021, der erstmaligen Listung, wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2021.

Für Adalimumab und Infliximab ergeben sich bei Berechnung abzugsfähiger Rabatte auf Grundlage des Festbetrags niedrigere Kosten als vom pU angegeben.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU weist darauf hin, dass für die Wirkstoffe Bimekizumab, Adalimumab, Guselkumab, Infliximab, Risankizumab und Ustekinumab laut Fachinformationen [11,13,42,44-46] zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, u. a. für eine Überwachung auf Tuberkulose während der Behandlung, erforderlich sind. Der pU setzt dafür keine Kosten an und begründet dies damit, dass sich diese jedoch anhand der Angaben in den Fachinformationen [13,42,44-46] nicht konkretisieren bzw. quantifizieren lassen.

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

Die Angaben zu den Kosten von Infliximab für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind korrekt. Der pU setzt außerdem für die Leistung einer mit monoklonalen Antikörpern infusionsbedingten Beobachtung und Betreuung für einen Zeitraum von mehr als 2 Stunden Kosten in Höhe von 49,28 € pro Behandlungstag an. Dieser Betrag basiert auf der Gebührenordnungsposition (GOP) 01510 des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) mit Stand 3. Quartal 2021 [48].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Bimekizumab Jahrestherapiekosten in Höhe von 20 922,10 € pro Patientin beziehungsweise Patient. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt. Die Angaben des pU sind plausibel.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien befinden sich in Tabelle 27 in Abschnitt 4.4.

Die angegebenen Jahrestherapiekosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien beinhalten – mit Ausnahme von Infliximab – ausschließlich Arzneimittelkosten. Für Infliximab beinhalten die Jahrestherapiekosten neben den Arzneimittelkosten auch Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe. Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten von Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab, Brodalumab, Risankizumab und Ustekinumab sind plausibel. Für Adalimumab und Infliximab liegt eine Überschätzung der Arzneimittelkosten vor. Diese ist in beiden Fällen auf eine fehlende Herstellerrabattberechnung auf Grundlage des Festbetrags zurückzuführen. Im Fall von Infliximab kommt hinzu, dass der pU den Verbrauch zu hoch angesetzt hat.

Für die Wirkstoffe Bimekizumab, Adalimumab, Guselkumab, Infliximab, Risankizumab und Ustekinumab fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU aufgrund von fehlender konkreter Angaben in den Fachinformationen nicht berücksichtigt. Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Infliximab liegen in einer plausiblen Größenordnung.

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind für Infliximab plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

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

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Bimekizumab wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die eine systemische Therapie infrage kommt.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Bimekizumab sind je nach Fragestellung unterschiedlich.

Tabelle 25 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 25: Bimekizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine konventionelle Therapie nicht infrage kommt	Adalimumab oder Guselkumab oder Ixekizumab oder Secukinumab	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
2	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Adalimumab oder Brodalumab oder Guselkumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Risankizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 26: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Bimekizumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine konventionelle Therapie nicht infrage kommt (Fragestellung 1)	14 521 (13 425–15 682)	Die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation ist für die Fragestellung 1 mit Unsicherheit behaftet.
	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 2)	15 259 (14 135–16 449)	Für die Fragestellung 2 ist die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation tendenziell unterschätzt.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 27: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Bimekizumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine konventionelle Therapie nicht infrage kommt (Fragestellung 1) und	20 922,10	0 ^b	0	20 922,10	Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Für Bimekizumab und Guselkumab lassen sich den Fachinformationen [13,45] zusätzliche GKV-Leistungen entnehmen.
Guselkumab		19 791,95	0 ^b	0	19 791,95	
Ixekizumab		18 087,16	0	0	18 087,16	
Secukinumab		20 686,88	0	0	20 686,88	
Adalimumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen eine systemische Therapie unzureichend angesprochen hat oder die diese nicht vertragen haben (Fragestellung 2)	12 428,65	0 ^b	0	12 428,65	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten stellen aufgrund des fehlenden Herstellerrabatts auf Grundlage des Festbetrags eine Überschätzung dar. Der Fachinformation von Adalimumab [11] lassen sich zusätzliche GKV-Leistungen entnehmen.
Infliximab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen eine systemische Therapie unzureichend angesprochen hat oder die diese nicht vertragen haben (Fragestellung 2)	22 675,38	320,32 ^b	461,50	23 457,20	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten stellen aufgrund des zu hoch angesetzten Verbrauchs und des fehlenden Herstellerrabatts auf Grundlage des Festbetrags eine Überschätzung dar. Die Angaben des pU zu den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen liegen in einer plausiblen Größenordnung. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Tabelle 27: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Brodalumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen eine systemische Therapie unzureichend angesprochen hat oder die diese nicht vertragen haben (Fragestellung 2)	18 060,77	0	0	18 060,77	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Für Risankizumab und Ustekinumab lassen sich den Fachinformationen [42,46] zusätzliche GKV-Leistungen entnehmen.
Risankizumab		21 304,26	0 ^b	0	21 304,26	
Ustekinumab		21 431,80	0 ^b	0	21 431,80	
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Laut pU können während der Erhaltungstherapie (weitere) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, die sich jedoch anhand der Angaben in den Fachinformationen [13,42,44-46] nicht konkretisieren bzw. quantifizieren lassen.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

Bimzelx® ist zur Anwendung unter Anleitung und Überwachung 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 Symptombefreiung 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“.*

5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. UCB Biopharma. A phase 3, multicenter, randomized, double-blind study with an active-controlled initial treatment period followed by a dose-blind maintenance treatment period to evaluate the efficacy and safety of Bimekizumab in adult subjects with moderate to severe chronic plaque psoriasis; study PS0008; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
4. UCB Biopharma. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study with an Active-Controlled Initial Treatment Period Followed by a Dose-Blind Maintenance Treatment Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Adult Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis [online]. [Zugriff: 10.09.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003392-22.
5. UCB Biopharma. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis (BE SURE) [online]. 2021 [Zugriff: 10.09.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03412747>.
6. Warren RB, Blauvelt A, Bagel J et al. Bimekizumab versus Adalimumab in Plaque Psoriasis. N Engl J Med 2021.
7. UCB Biopharma. A multicenter, randomized, double-blind, Secukinumab-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of Bimekizumab in adult subjects with moderate to severe chronic plaque psoriasis; study PS0015; Interim Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
8. UCB Biopharma. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Secukinumab-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis [online]. [Zugriff: 10.09.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003784-35.
9. UCB Biopharma. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab Compared to an Active Comparator in Adult Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis (BE RADIANT) [online]. 2021 [Zugriff: 10.09.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03536884>.

10. Reich K, Warren RB, Lebwohl M et al. Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med* 2021.
11. AbbVie Deutschland. Fachinformation Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen (Stand 04/2021). 2021.
12. Novartis Europharm. Fachinformation Cosentyx 150 mg/-300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Cosentyx 150 mg/-300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand 02/2021). 2021.
13. U. C. B. Pharma. Fachinformation Bimzelx (Stand 08/2021). 2021.
14. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products Indicated for the Treatment of Psoriasis. 2004.
15. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011; 303(1): 1-10.
16. Nast A, Smith C, Spuls PI et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34(11): 2461-2498. <https://dx.doi.org/10.1111/jdv.16915>.
17. Nast A, Altenburg L, Augustin M et al. Deutsche S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris, adaptiert von EuroGuiDerm. *J Dtsch Dermatol Ges* 2021.
18. Maul JT, Navarini AA, Sommer R et al. Gender and age significantly determine patient needs and treatment goals in psoriasis - a lesson for practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33(4): 700-708.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Guselkumab (Plaque-Psoriasis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 23.11.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a17-60_guselkumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Brodalumab (Plaque-Psoriasis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2017 [Zugriff: 23.11.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a17-42_brodalumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
22. UCB. Statistical Report - Determination of thresholds defining severity levels for PSD item scores (studies: PS0008, PS0009, PS0015; product: Bimekizumab). 2021.
23. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

24. U. C. B. Pharma. Real World Evidence Database Study Protocol. Claims data analysis of the incidence and prevalence of PsO as well as patients with moderate to severe PsO who are eligible for systemic therapy in Germany. 2021.
25. U. C. B. Pharma. Berechnungen zur Prävalenz, Inzidenz und Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Deutschland. 2021.
26. Xcenda. Analysis of German Claims Data to Support the Epidemiology Section (Module 3) of the AMNOG Dossier (§ 35a SGB V) for Bimekizumab. 2021.
27. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO) des AOK-Bundesverbandes GbR. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2019 [online]. [Zugriff: 26.11.2021]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/anzahl/anzahl-atc-ddd-amtlich-2019.pdf>.
28. Statistisches Bundesamt. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes (Bevölkerung: Deutschland, Stichtag; Code 12411-0001) [online]. 2021 [Zugriff: 02.07.2021]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1607412843971&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>.
29. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2019 (Stand: 14. April 2020) [online]. 2021 [Zugriff: 02.07.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2019_bf.pdf.
30. Bristol-Myers Squibb. ORENCIA Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 2019 [Zugriff: 19.10.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
31. MSD. Simponi 50 mg Injektionslösung; Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze [online]. 2020 [Zugriff: 19.10.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
32. Pfizer. Azulfidine [online]. 2021 [Zugriff: 17.10.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
33. Medac. Leflunomid medac 10 / 15 / 20 mg Filmtabletten [online]. 2020 [Zugriff: 26.10.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
34. Pfizer. XELJANZ 5 mg/ 10 mg Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 26.10.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
35. Nast A, Amelunxen L, Augustin M et al. S3 - Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris 2021 Appendix A: „Topische Therapie, Phototherapie, Sonstige Therapien, Schnittstellendefinition“ Fortbestand der Empfehlungen vom Update 2015. 2021.

36. Augustin M, Glaeske G, Hagenström K. Psoriasisreport. Prävention, Versorgung und Innovation. (Ergebnisse von Routinedaten-Analysen der Techniker Krankenkasse aus den Jahren 2017–2019). 2021.
37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Risankizumab. 2019.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Risankizumab [online]. 2019 [Zugriff: 17.10.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4025/082992d41515f79bce0734bd2106c379/2019-11-22_AM-RL-XII_Risankizumab_D-453_BAnz.pdf.
39. Celgene. Modul 3A. Apremilast (Otezla). 2015.
40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Apremilast – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - IQWiG-Berichte - Nr. 302 (Auftrag A15-09). 2015.
41. L. E. O. Pharma. Fachinformation Kyntheum (Stand 07/2020). 2020.
42. AbbVie Deutschland. Fachinformation Skyrizi 150 mg Injektionslösung im Fertigpen und in einer Fertigspritze, Skyrizi 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand 05/2021). 2021.
43. Eli Lilly Nederland. Fachinformation Taltz (Stand 01/2021). 2021.
44. Janssen Biologics. Fachinformation REMICADE 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand 10/2020). 2020.
45. Janssen-Cilag International. Fachinformation Tremfya 100 mg Injektionslösung (Stand 12/2020). 2020.
46. Janssen-Cilag International. Fachinformation STELARA 45 mg/90 mg Injektionslösung, STELARA 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand 03/2021). 2021.
47. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
48. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 3. Quartal 2021. 2021.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

Suchstrategie
bimekizumab OR UCB-4940

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
bimekizumab* OR UCB-4940 OR UCB4940

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

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

Suchstrategie
bimekizumab OR UCB-4940 OR UCB4940 OR UCB 4940

Anhang B Ergänzend dargestellte Endpunkte

B.1 Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie

Tabelle 28: Ergebnisse (pp-IGA und mNAPSI 100, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Bimekizumab		Adalimumab oder Secukinumab		Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidität					
Erscheinungsfreiheit der Handflächen und Fußsohlen (pp-IGA) ^b					
BE SURE (Woche 24)	11	10 (90,9)	8	6 (75,0)	1,28 [0,78; 2,09]; 0,271
BE RADIANT (Woche 48)	13	11 (84,6)	17	12 (70,6)	1,14 [0,79; 1,65]; 0,515
Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (mNAPSI 100) ^c					
BE SURE (Woche 24)	29	17 (58,6)	24	7 (29,2)	2,43 [1,14; 5,21]; 0,010
BE RADIANT (Woche 48)	29	23 (79,3)	41	21 (51,2)	1,50 [1,07; 2,11]; 0,024
<p>a. RR und KI: CMH-Test mit Region als Stratifizierungsvariable; p-Wert: CMH-Test auf allgemeine Assoziation. Fehlende Werte wurden mittels non-Responder Imputation (NRI) ersetzt.</p> <p>b. Operationalisiert als Score = 0, bei einer gleichzeitigen Verbesserung um mindestens zwei Skalenpunkte zu Studienbeginn. Das Instrument wurde im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten erhoben, die zum Studienbeginn eine Handflächen- und Fußsohlenbeteiligung hatten.</p> <p>c. Das Instrument wurde im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten erhoben, die zum Studienbeginn eine Beteiligung der Fingernägel hatten.</p> <p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; mNAPSI: modifizierter Nagelpsoriasis-Schweregrad-Index; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pp-IGA: palmoplantares-IGA; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko</p>					

Tabelle 29: Ergebnisse (PASI, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Bimekizumab		Adalimumab oder Secukinumab		Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidität					
Remission (PASI 100)					
BE RADIANT (Woche 32)	58	45 (77,6)	98	52 (53,1)	1,40 [1,11; 1,77]; 0,007
BE RADIANT (Woche 48)	58	43 (74,1)	98	44 (44,9)	1,58 [1,21; 2,06]; 0,001
<i>PASI 90 (ergänzend dargestellt)</i>					
BE RADIANT (Woche 32)	58	49 (84,5)	98	71 (72,4)	1,12 [0,95; 1,32]; 0,188
BE RADIANT (Woche 48)	58	51 (87,9)	98	69 (70,4)	1,20 [1,03; 1,40]; 0,033
<i>PASI 75 (ergänzend dargestellt)</i>					
BE RADIANT (Woche 32)	58	56 (96,6)	98	81 (82,7)	1,15 [1,04; 1,27]; 0,021
BE RADIANT (Woche 48)	58	52 (89,7)	98	77 (78,6)	1,11 [0,98; 1,26]; 0,153
a. RR und KI: CMH-Test mit Region als Stratifizierungsvariable; p-Wert: CMH-Test auf allgemeine Assoziation. Fehlende Werte wurden mittels non-Responder Imputation (NRI) ersetzt. CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					

B.2 Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der Vorbehandlung

Tabelle 30: Ergebnisse (pp-IGA und mNAPSI 100, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der Vorbehandlung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Bimekizumab		Adalimumab oder Secukinumab		Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidität					
Erscheinungsfreiheit der Handflächen und Fußsohlen (pp-IGA) ^b					
BE SURE (Woche 24)	26	23 (88,5)	22	14 (63,6)	1,44 [0,92; 2,25]; 0,055
BE RADIANT (Woche 48)	30	27 (90,0)	64	47 (73,4)	1,22 [1,01; 1,47]; 0,087
Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (mNAPSI 100) ^c					
BE SURE (Woche 24)	47	26 (55,3)	58	22 (37,9)	1,35 [0,91; 2,01]; 0,134
BE RADIANT (Woche 48)	75	57 (76,0)	114	77 (67,5)	1,14 [0,95; 1,36]; 0,154
a. RR und KI: CMH-Test mit Region als Stratifizierungsvariable; p-Wert: CMH-Test auf allgemeine Assoziation. Fehlende Werte wurden mittels non-Responder Imputation (NRI) ersetzt. b. Operationalisiert als Score = 0, bei einer gleichzeitigen Verbesserung um mindestens zwei Skalenpunkte zu Studienbeginn. Das Instrument wurde im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten erhoben, die zum Studienbeginn eine Handflächen- und Fußsohlenbeteiligung hatten. c. Das Instrument wurde im Studienverlauf nur bei Patientinnen und Patienten erhoben, die zum Studienbeginn eine Beteiligung der Fingernägel hatten.					
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; IGA: Investigator's Global Assessment; KI: Konfidenzintervall; mNAPSI: modifizierter Nagelpsoriasis-Schweregrad-Index; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; pp-IGA: palmoplantares-IGA; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					

Tabelle 31: Ergebnisse (PASI, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab (Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der Vorbehandlung)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Bimekizumab		Adalimumab oder Secukinumab		Bimekizumab vs. Adalimumab oder Secukinumab RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Morbidität					
Remission (PASI 100)					
BE RADIANT (Woche 32)	128	86 (67,2)	228	118 (51,8)	1,29 [1,09; 1,54]; 0,004
BE RADIANT (Woche 48)	128	79 (61,7)	228	109 (47,8)	1,29 [1,07; 1,56]; 0,010
<i>PASI 90 (ergänzend dargestellt)</i>					
BE RADIANT (Woche 32)	128	114 (89,1)	228	168 (73,7)	1,20 [1,09; 1,33]; < 0,001
BE RADIANT (Woche 48)	128	108 (84,4)	228	160 (70,2)	1,19 [1,06; 1,33]; 0,004
<i>PASI 75 (ergänzend dargestellt)</i>					
BE RADIANT (Woche 32)	128	122 (95,3)	228	196 (86,0)	1,11 [1,04; 1,18]; 0,006
BE RADIANT (Woche 48)	128	115 (89,8)	128	187 (82,0)	1,09 [1,00; 1,18]; 0,062
a. RR und KI: CMH-Test mit Region als Stratifizierungsvariable; p-Wert: CMH-Test auf allgemeine Assoziation. Fehlende Werte wurden mittels non-Responder Imputation (NRI) ersetzt.					
CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					

Anhang C Verlaufskurven (Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie)

C.1 BE SURE

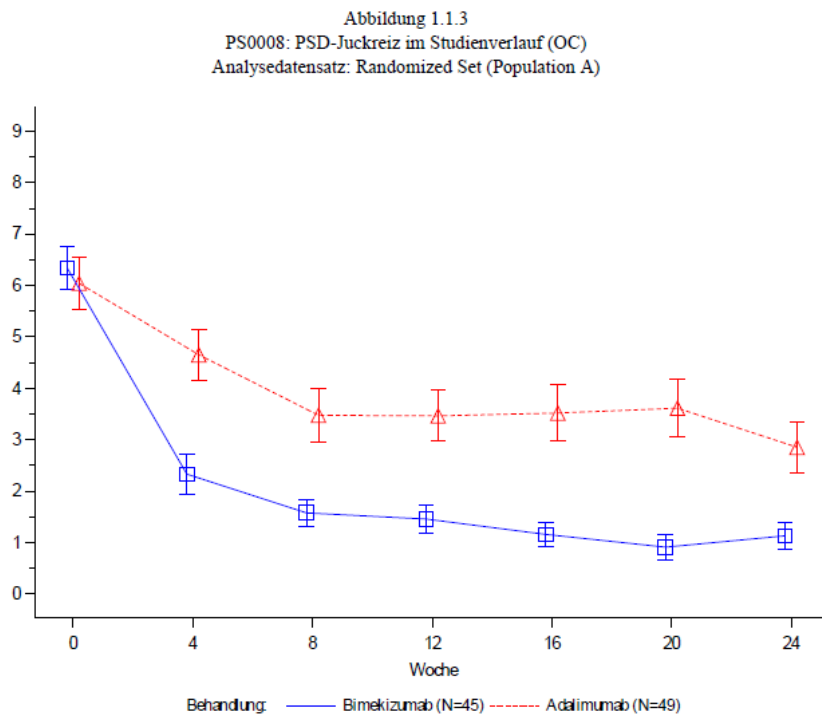


Abbildung 4: Verlaufskurve für den Endpunkt PSD-Juckreiz (Fragestellung 1, Studie BE SURE)

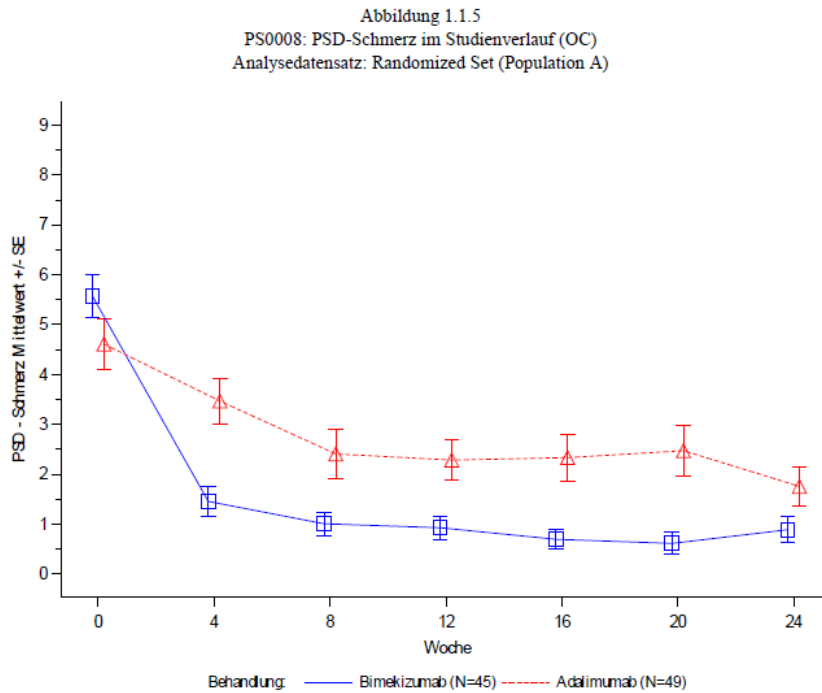


Abbildung 5: Verlaufskurve für den Endpunkt PSD-Schmerz (Fragestellung 1, Studie BE SURE)

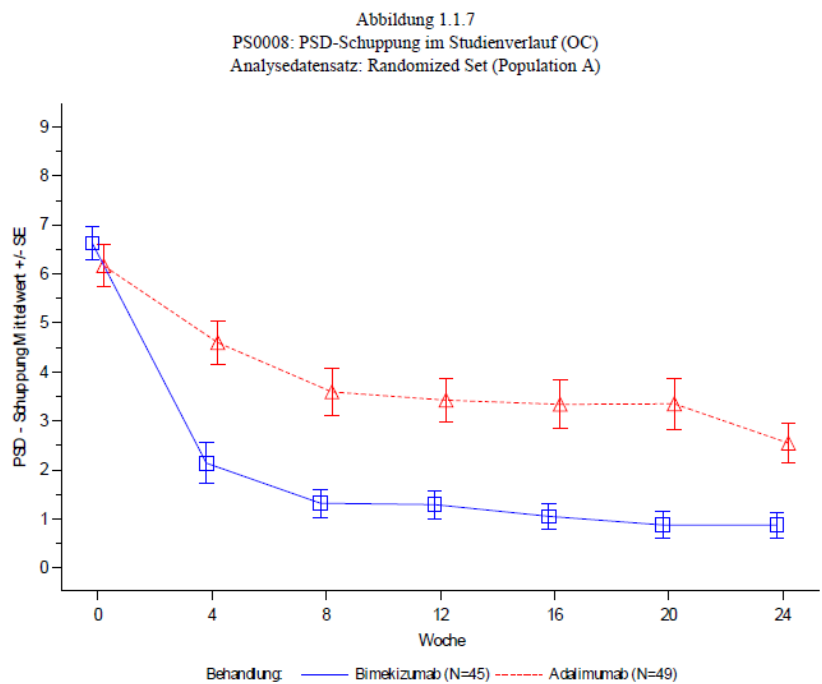


Abbildung 6: Verlaufskurve für den Endpunkt PSD-Schuppung (Fragestellung 1, Studie BE SURE)

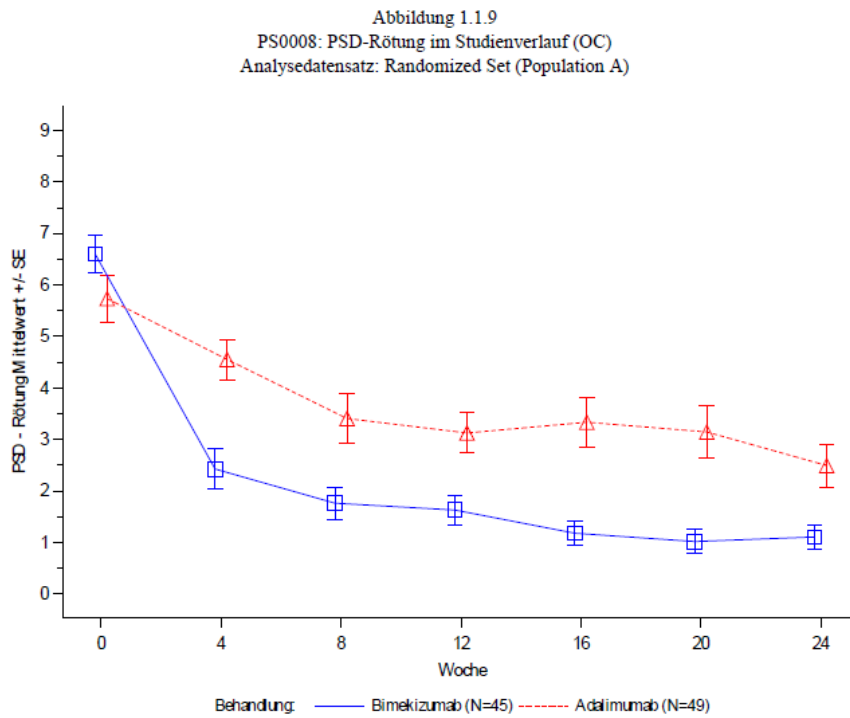


Abbildung 7: Verlaufskurve für den Endpunkt PSD-Rötung (Fragestellung 1, Studie BE SURE)

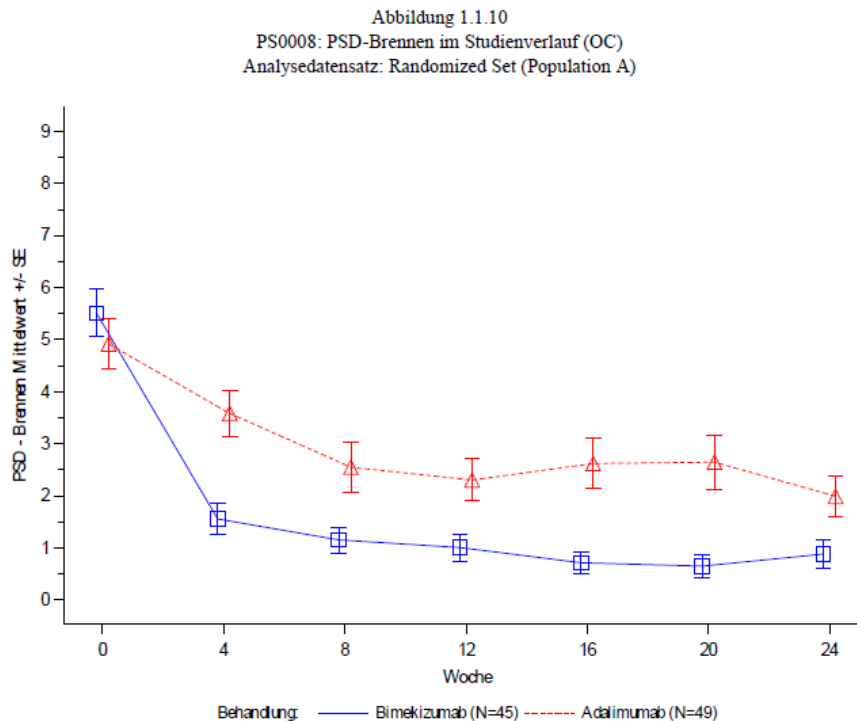


Abbildung 8: Verlaufskurve für den Endpunkt PSD-Brennen (Fragestellung 1, Studie BE SURE)

Abbildung 1.1.13
PS0008: DLQI im Studienverlauf (OC)
Analysedatensatz: Randomized Set (Population A)

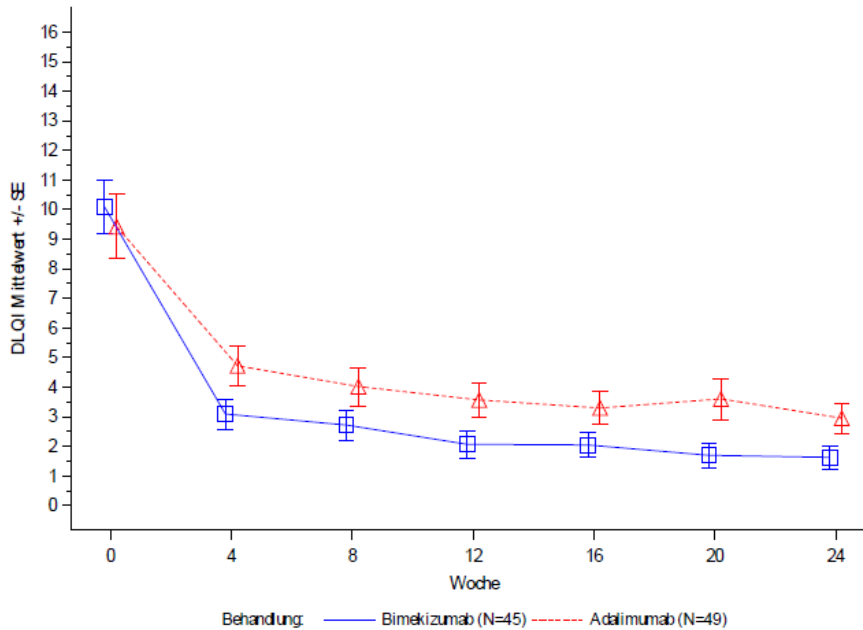


Abbildung 9: Verlaufskurve für den Endpunkt DLQI (Fragestellung 1, Studie BE SURE)

Abbildung 1.1.15
PS0008: SF-36 PCS im Studienverlauf (OC)
Analysedatensatz: Randomized Set (Population A)

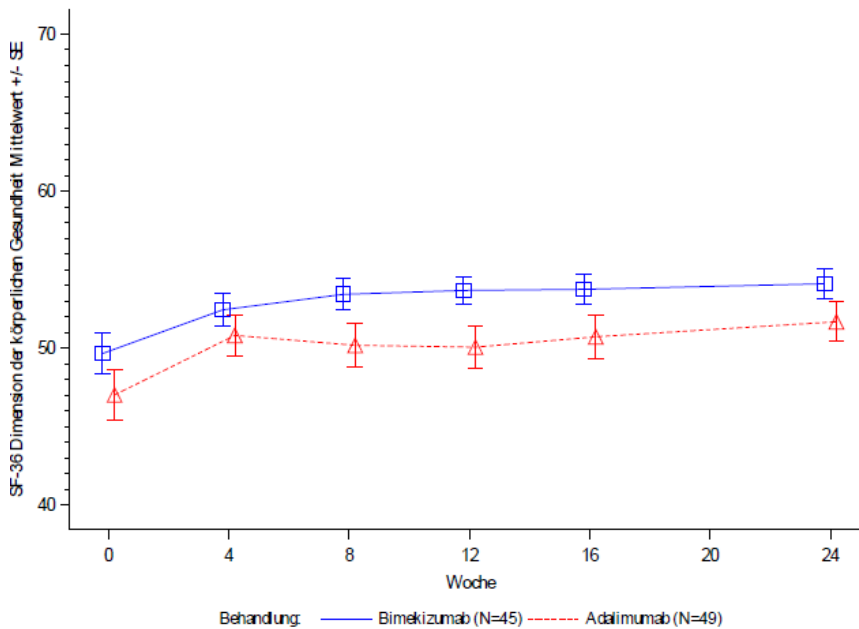


Abbildung 10: Verlaufskurve für den Endpunkt SF-36 PCS (Fragestellung 1, Studie BE SURE)

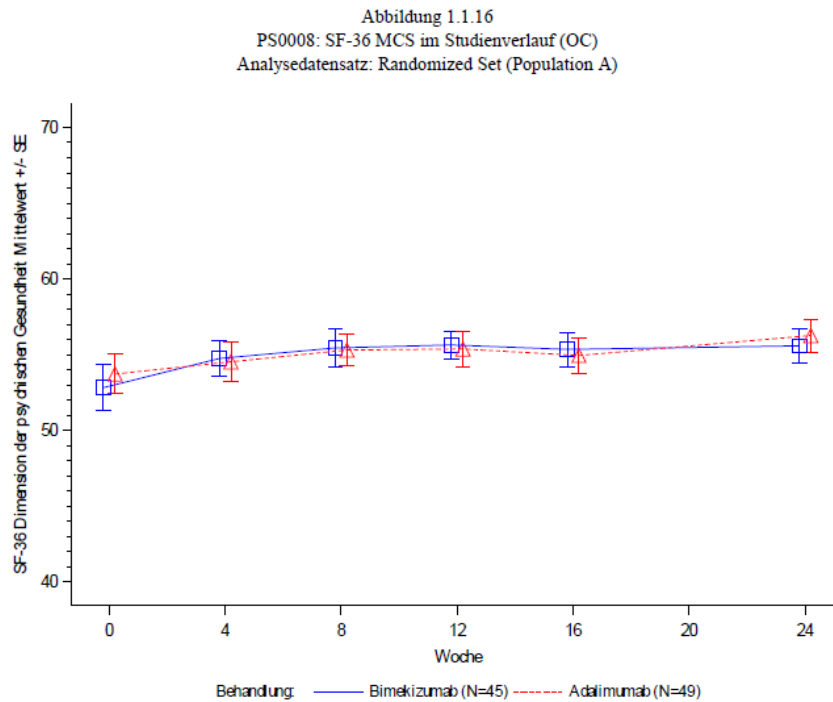


Abbildung 11: Verlaufskurve für den Endpunkt SF-36 MCS (Fragestellung 1, Studie BE SURE)

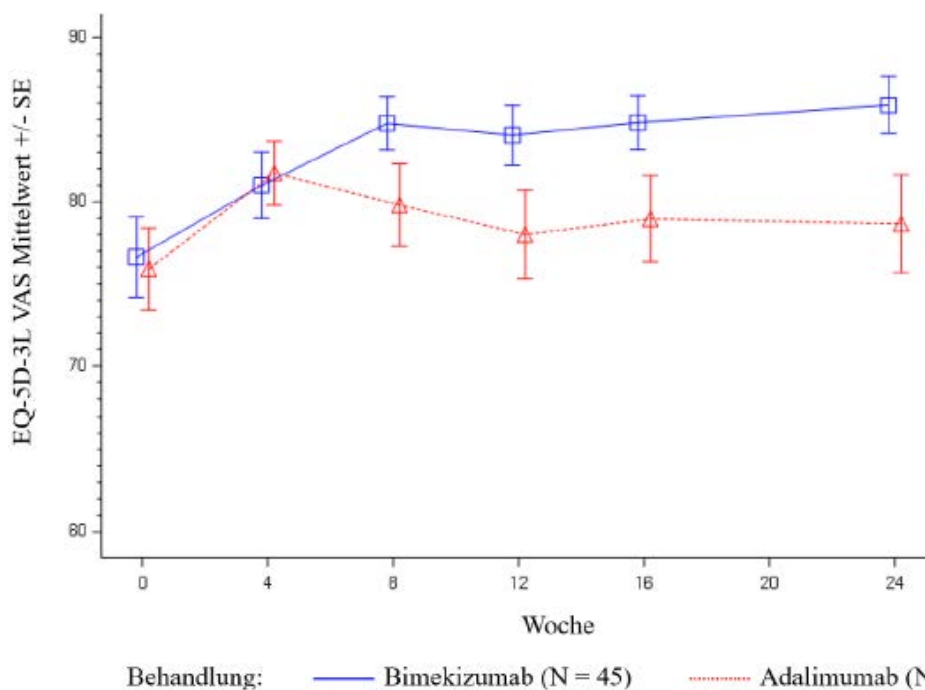


Abbildung 12: Verlaufskurve für den Endpunkt EQ-5D VAS (Fragestellung 1, Studie BE SURE)

C.2 BE RADIANT

Abbildung 1.1.4
PS0015: PSD-Juckreiz im Studienverlauf (OC)
Analysedatensatz: Randomized Set (Population A)

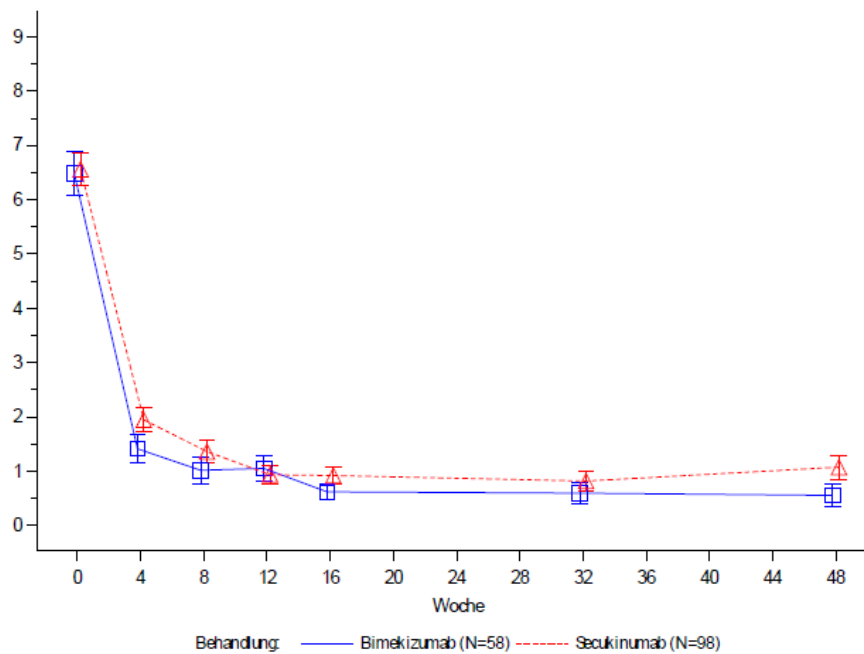


Abbildung 13: Verlaufskurve für den Endpunkt PSD-Juckreiz (Fragestellung 1, Studie BE RADIANT)

Abbildung 1.1.6
PS0015: PSD-Schmerz im Studienverlauf (OC)
Analysedatensatz: Randomized Set (Population A)

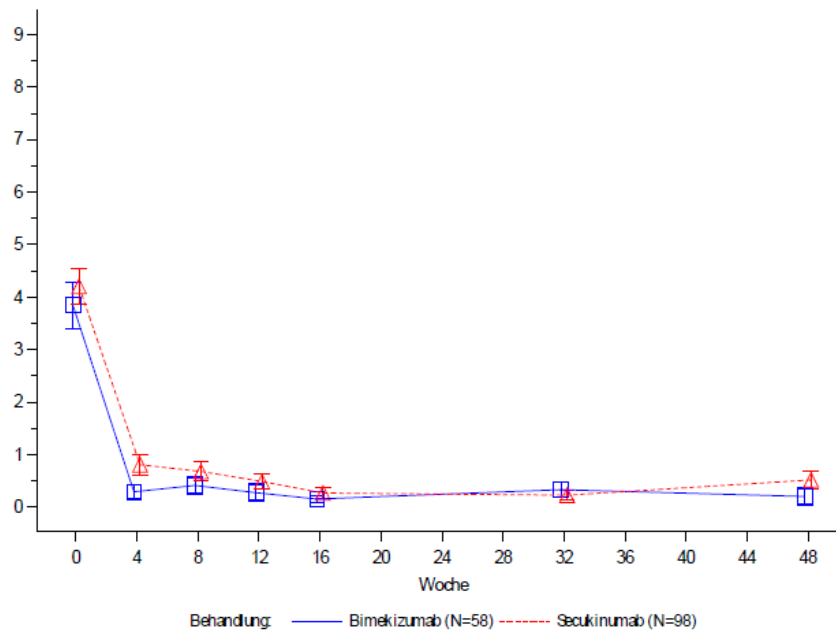


Abbildung 14: Verlaufskurve für den Endpunkt PSD-Schmerz (Fragestellung 1, Studie BE RADIANT)

Abbildung 1.1.8
PS0015: PSD-Schuppung im Studienverlauf (OC)
Analysedatensatz: Randomized Set (Population A)

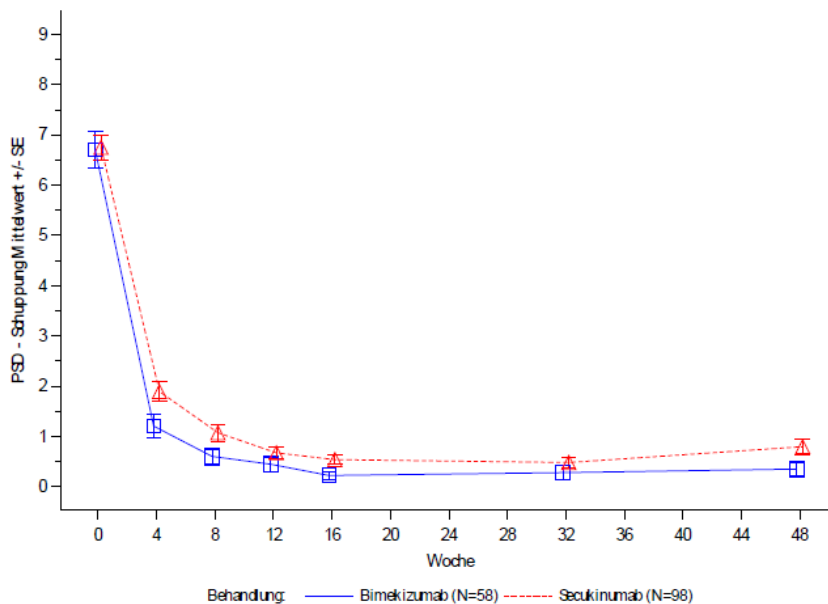


Abbildung 15: Verlaufskurve für den Endpunkt PSD-Schuppung (Fragestellung 1, Studie BE RADIANT)

Abbildung 1.1.14
PS0015: DLQI im Studienverlauf (OC)
Analysedatensatz: Randomized Set (Population A)

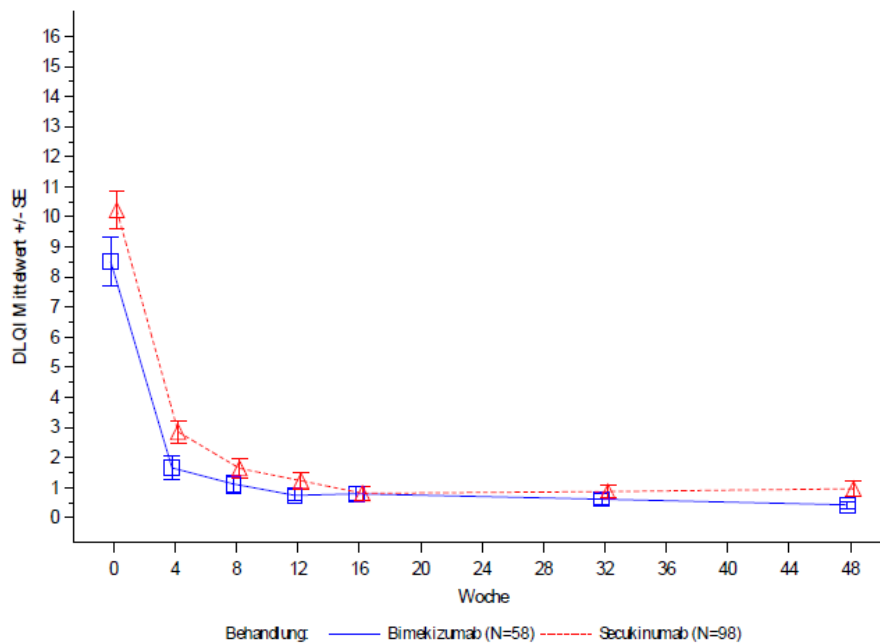


Abbildung 16: Verlaufskurve für den Endpunkt DLQI (Fragestellung 1, Studie BE RADIANT)

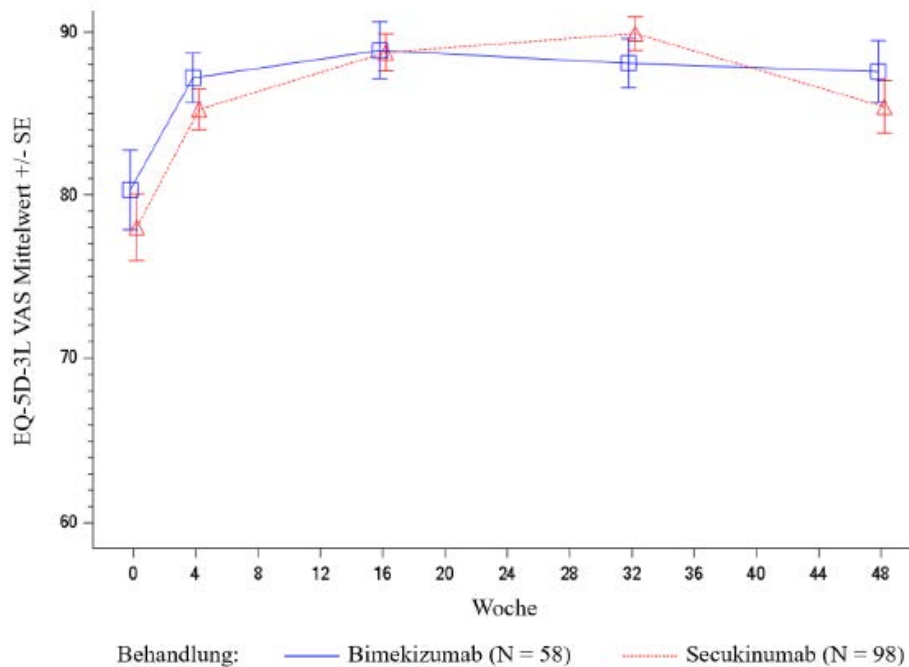


Abbildung 17: Verlaufskurve für den Endpunkt EQ-5D VAS (Fragestellung 1, Studie BE RADIANT)

Anhang D Verlaufskurven (Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der Vorbehandlung)

D.1 BE SURE

Abbildung 2.1.3
PS0008: PSD-Juckreiz im Studienverlauf (OC)
Analysedatensatz: Randomized Set (Population B)

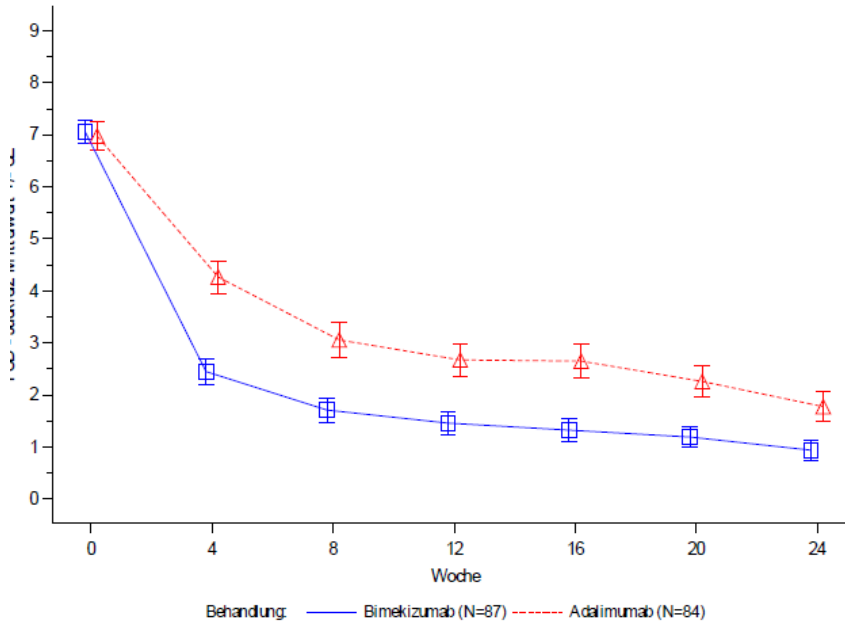


Abbildung 18: Verlaufskurve für den Endpunkt PSD-Juckreiz (Fragestellung 2, Studie BE SURE)

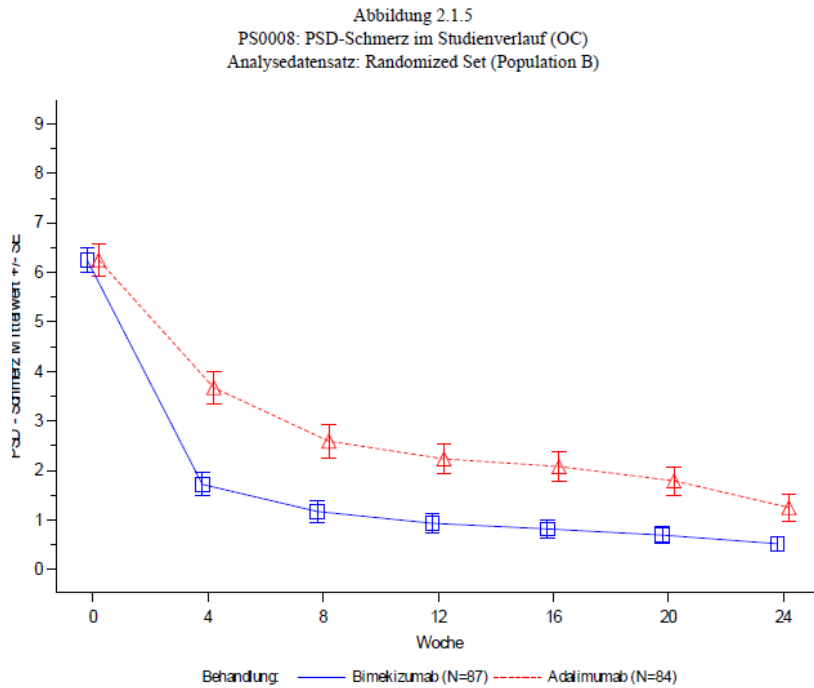


Abbildung 19: Verlaufskurve für den Endpunkt PSD-Schmerz (Fragestellung 2, Studie BE SURE)

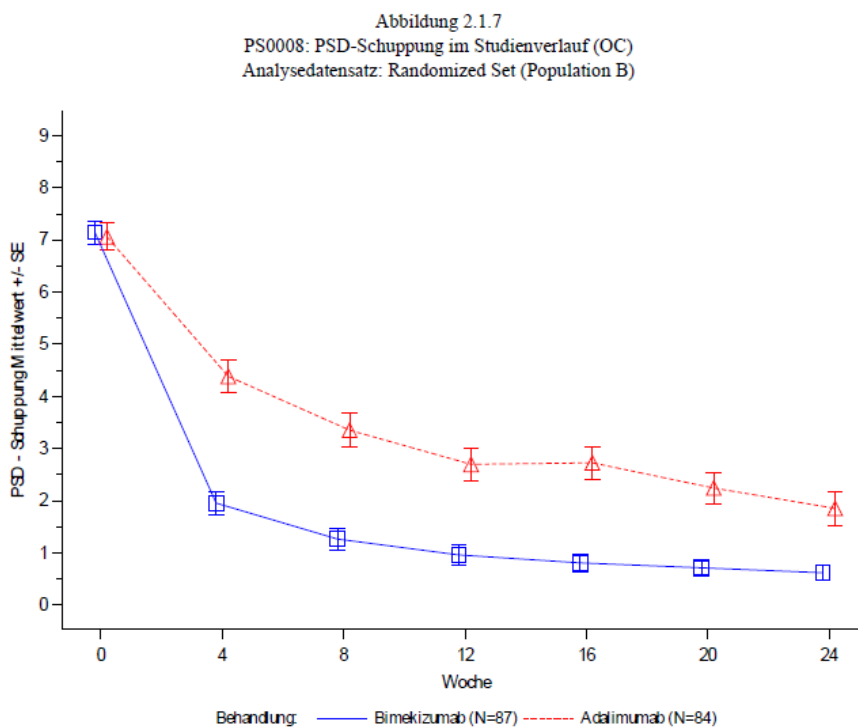


Abbildung 20: Verlaufskurve für den Endpunkt PSD-Schuppung (Fragestellung 2, Studie BE SURE)

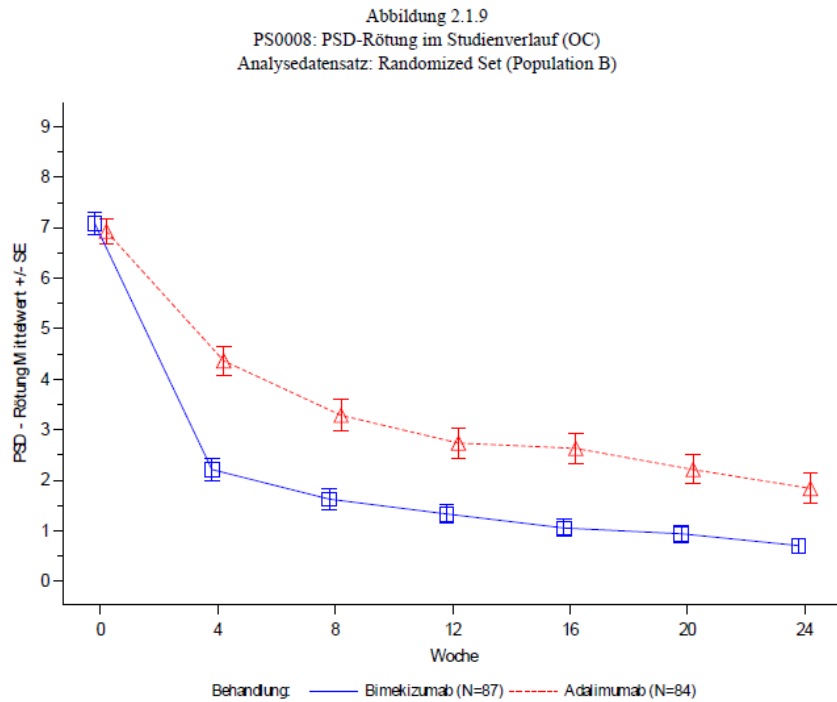


Abbildung 21: Verlaufskurve für den Endpunkt PSD-Rötung (Fragestellung 2, Studie BE SURE)

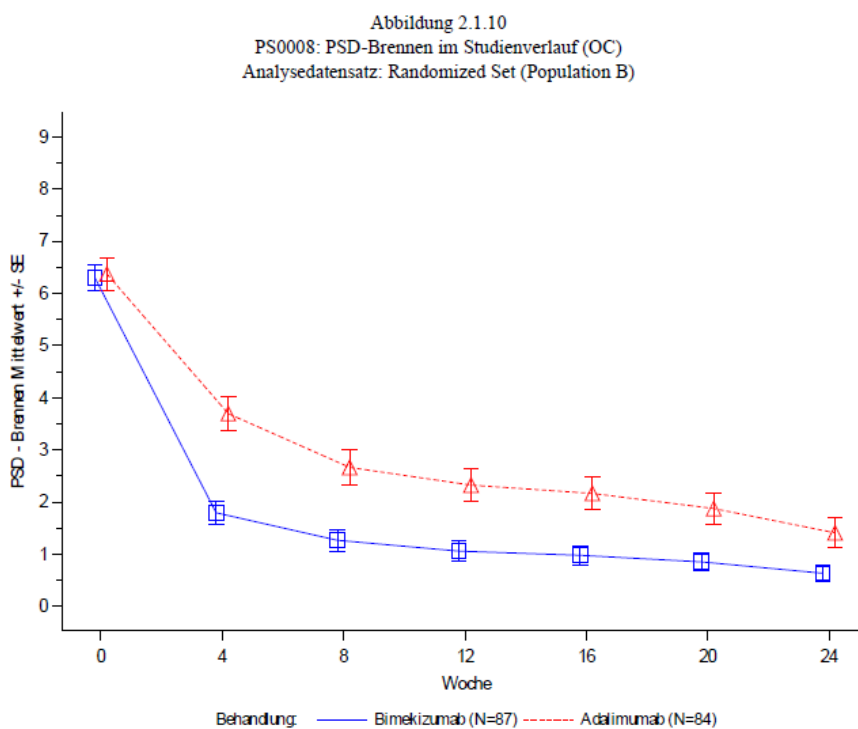


Abbildung 22: Verlaufskurve für den Endpunkt PSD-Brennen (Fragestellung 2, Studie BE SURE)

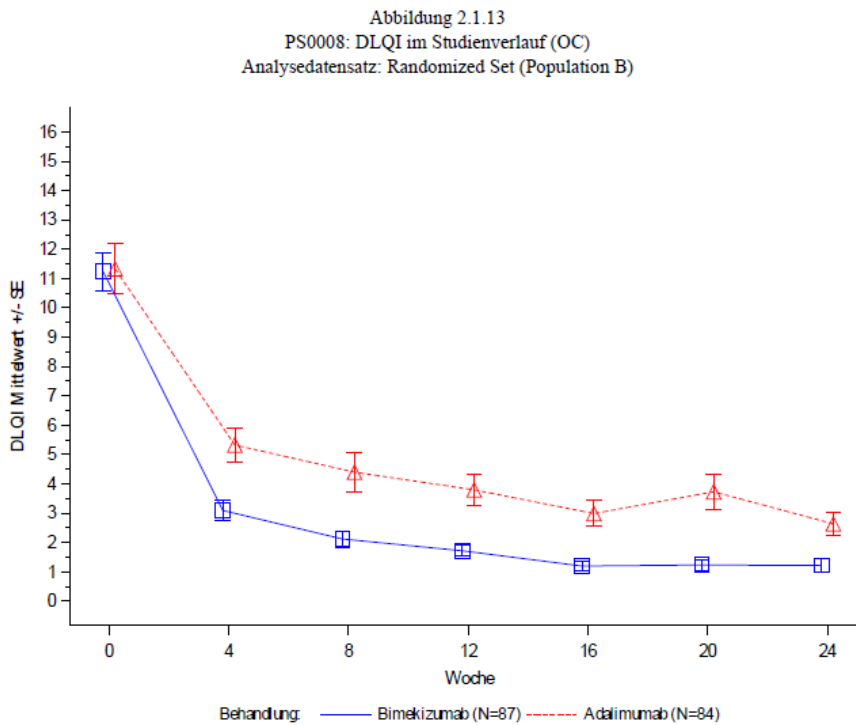


Abbildung 23: Verlaufskurve für den Endpunkt DLQI (Fragestellung 2, Studie BE SURE)

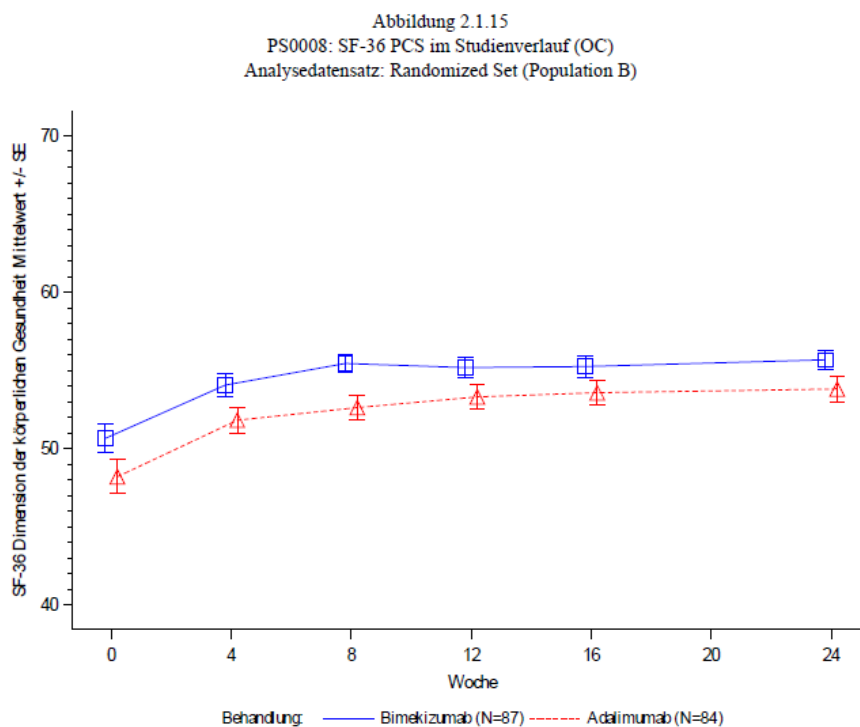


Abbildung 24: Verlaufskurve für den Endpunkt SF-36 PCS (Fragestellung 2, Studie BE SURE)

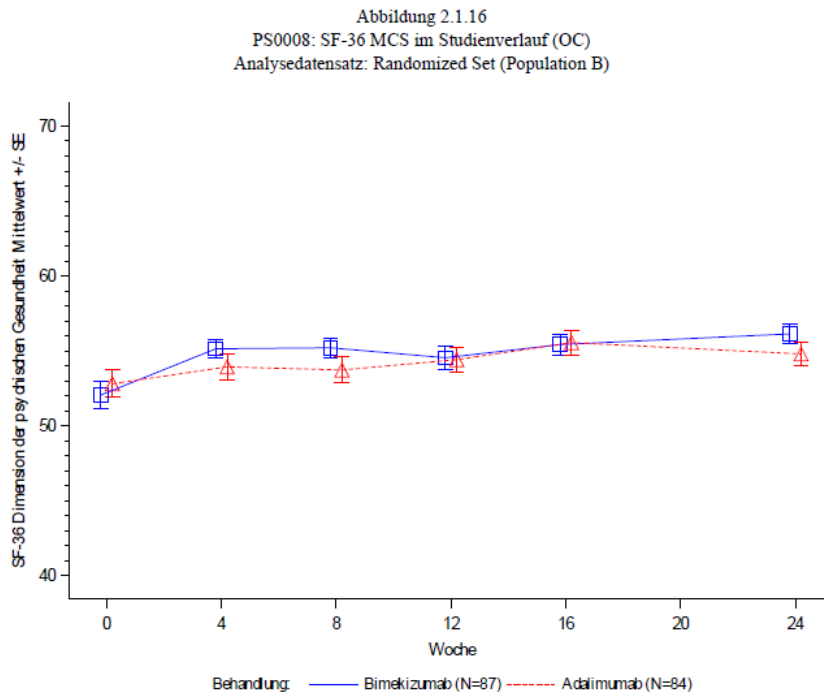


Abbildung 25: Verlaufskurve für den Endpunkt SF-36 MCS (Fragestellung 2, Studie BE SURE)

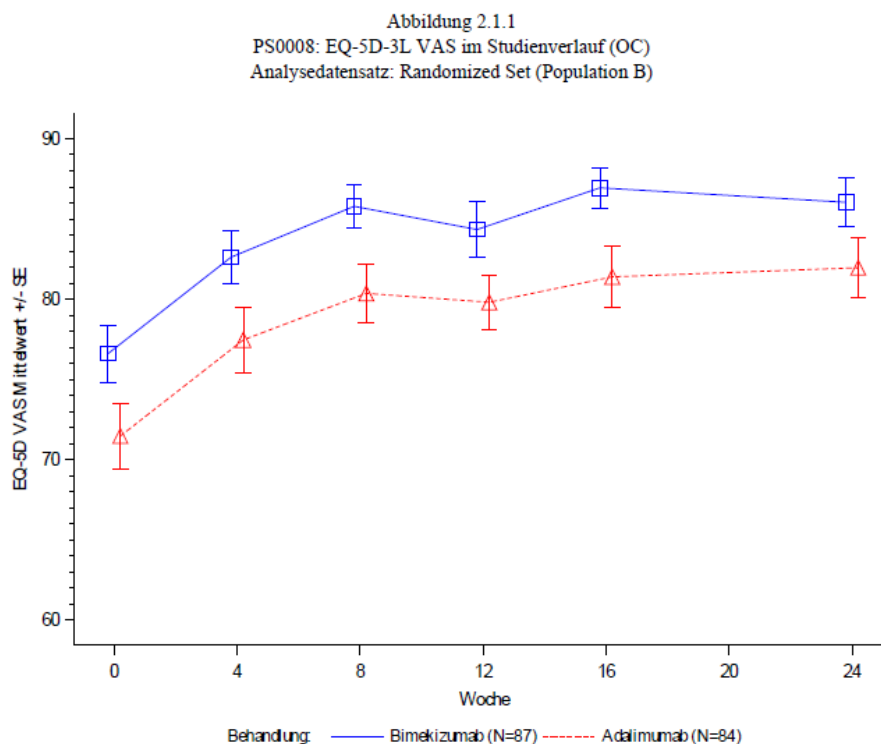


Abbildung 26: Verlaufskurve für den Endpunkt EQ-5D VAS (Fragestellung 2, Studie BE SURE)

D.2 BE RADIANT

Abbildung 2.1.4
PS0015: PSD-Juckreiz im Studienverlauf (OC)
Analysedatensatz: Randomized Set (Population B)

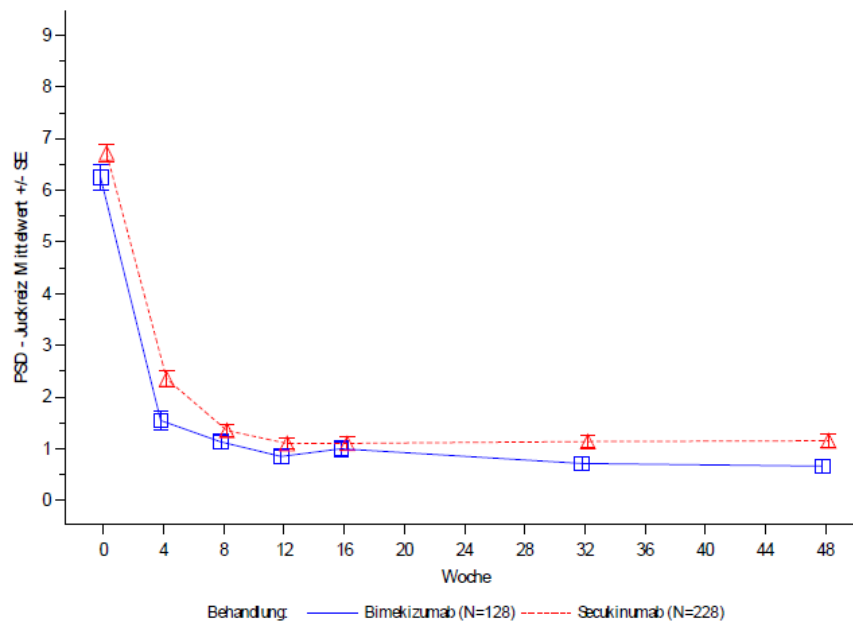


Abbildung 27: Verlaufskurve für den Endpunkt PSD-Juckreiz (Fragestellung 2, Studie BE RADIANT)

Abbildung 2.1.6
PS0015: PSD-Schmerz im Studienverlauf (OC)
Analysedatensatz: Randomized Set (Population B)

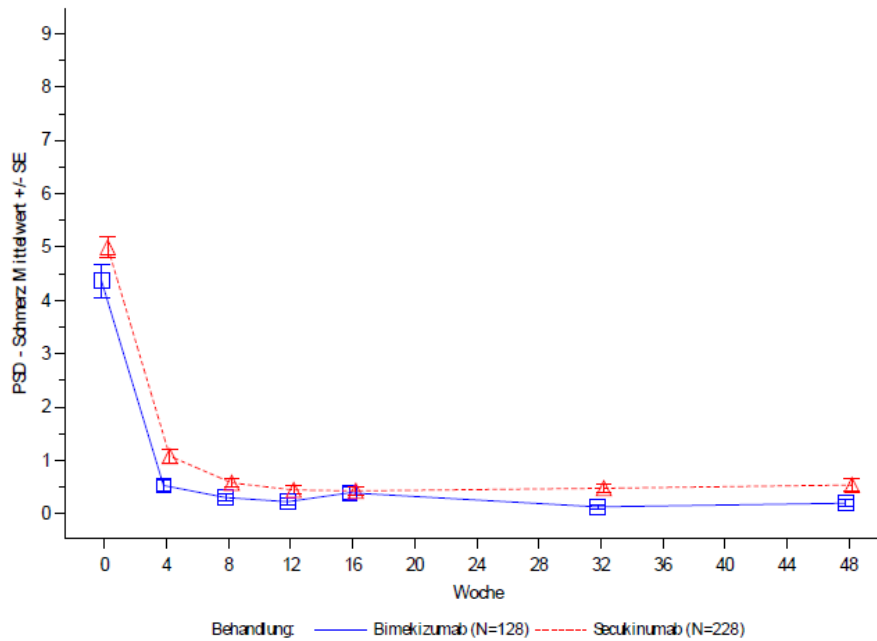


Abbildung 28: Verlaufskurve für den Endpunkt PSD-Schmerz (Fragestellung 2, Studie BE RADIANT)

Abbildung 2.1.8
PS0015: PSD-Schuppung im Studienverlauf (OC)
Analysedatensatz: Randomized Set (Population B)

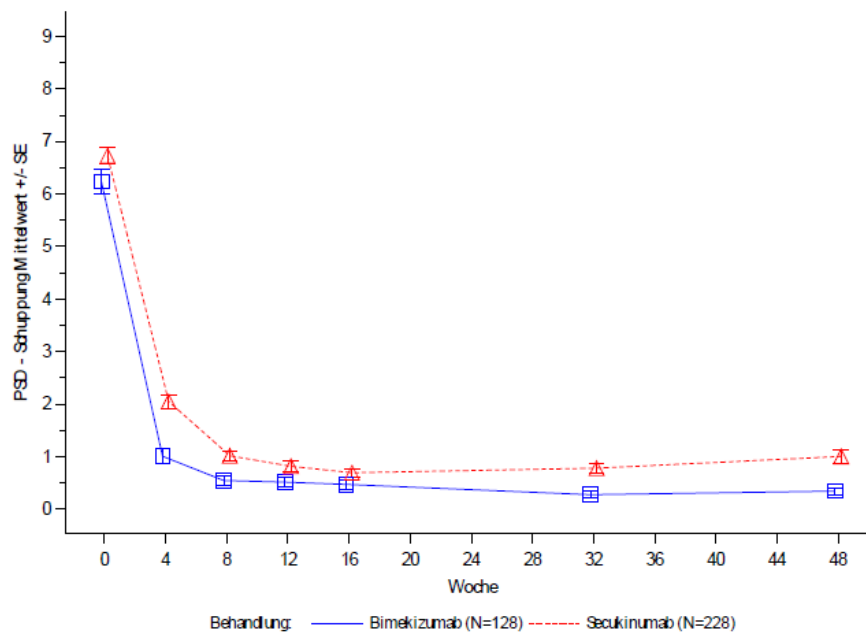


Abbildung 29: Verlaufskurve für den Endpunkt PSD-Schuppung (Fragestellung 2, Studie BE RADIANT)

Abbildung 2.1.14
PS0015: DLQI im Studienverlauf (OC)
Analysedatensatz: Randomized Set (Population B)

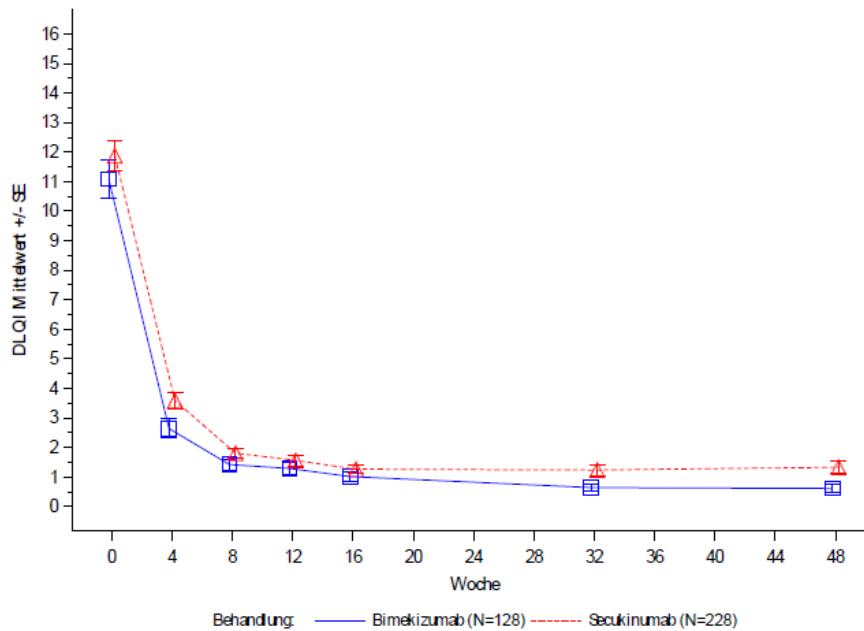


Abbildung 30: Verlaufskurve für den Endpunkt DLQI (Fragestellung 2, Studie BE RADIANT)

Abbildung 2.1.2
PS0015: EQ-5D-3L VAS im Studienverlauf (OC)
Analysedatensatz: Randomized Set (Population B)

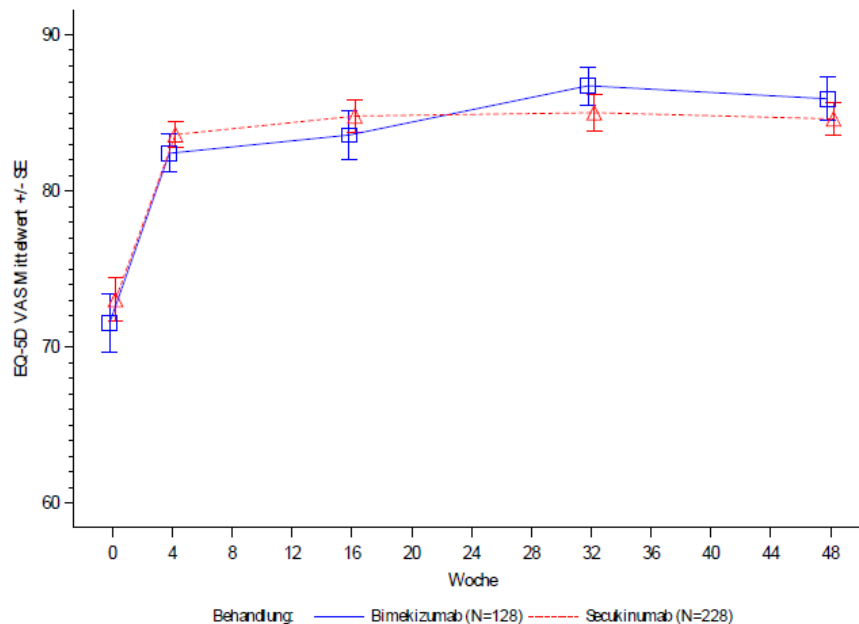


Abbildung 31: Verlaufskurve für den Endpunkt EQ-5D VAS (Fragestellung 2, Studie BE RADIANT)

Anhang E Ergebnisse zu Nebenwirkungen

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

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

Der pU legt für die Darstellung der häufigen SUEs nur das „5 %-Kriterium zugrunde. Im Vergleichsarm der Studie BE RADIANT in der Fragestellung 2 entspricht dies 11 Patientinnen und Patienten. Der vom ihm gewählte Grenzwert ist somit höher als der korrekte Grenzwert (10 Patientinnen und Patienten).

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

BE SURE Fragestellung 1

Tabelle 32: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab (Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie, BE SURE)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Bimekizumab N = 43	Adalimumab N = 49
SOC^b PT^b		
BE SURE		
Gesamtrate UEs	28 (65,1)	34 (69,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (9,3)	6 (12,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	5 (11,6)	6 (12,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	5 (11,6)	5 (10,2)
Gefäßerkrankungen	0 (0)	9 (18,4)
Hypertonie	0 (0)	8 (16,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	21 (48,8)	23 (46,9)
Infektion der oberen Atemwege	4 (9,3)	7 (14,3)
Nasopharyngitis	4 (9,3)	7 (14,3)
Orale Candidose	5 (11,6)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	5 (11,6)	1 (2,0)
Untersuchungen	5 (11,6)	8 (16,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (11,6)	4 (8,2)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 33: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab (Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie, BE SURE)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Bimekizumab N = 43	Adalimumab N = 49
BE SURE		
Gesamtrate SUEs^b	0 (0)	0 (0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 34: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab (Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie, BE SURE)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Bimekizumab N = 43	Adalimumab N = 49
SOC^a		
PT^a		
BE SURE		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	1 (2,3)	2 (4,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (2,3)	0 (0)
Alopezie	1 (2,3)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	0 (0)	1 (2,0)
Hepatitis alkoholisch	0 (0)	1 (2,0)
Untersuchungen	0 (0)	1 (2,0)
Leberenzym erhöht	0 (0)	1 (2,0)
a. MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

BE SURE Fragestellung 2

Tabelle 35: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab (Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der Vorbehandlung, BE SURE)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Bimekizumab N = 83	Adalimumab N = 84
SOC^b		
PT^b		
BE SURE		
Gesamtrate UEs	58 (69,9)	59 (70,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	16 (19,3)	7 (8,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	47 (56,6)	42 (50,0)
Nasopharyngitis	14 (16,9)	27 (32,1)
Orale Candidose	11 (13,3)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	8 (9,6)	10 (11,9)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 36: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab (Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der Vorbehandlung, BE SURE)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Bimekizumab N = 83	Adalimumab N = 84
BE SURE		
Gesamtrate SUEs^b	1 (1,2)	4 (4,8)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. Für SUEs erfüllten keine SOC ^c und PT ^c gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 37: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Adalimumab (Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der Vorbehandlung, BE SURE)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Bimekizumab N = 83	Adalimumab N = 84
BE SURE		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	1 (1,2)	2 (2,4)
Erkrankungen des Nervensystems	0 (0)	1 (1,2)
zerebrale Ischaemie	0 (0)	1 (1,2)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	1 (1,2)
Alkoholmissbrauch	0 (0)	1 (1,2)
Untersuchungen	1 (1,2)	0 (0)
Leberenzym erhöht	1 (1,2)	0 (0)
a. MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

BE RADIANT Fragestellung 1

Tabelle 38: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Secukinumab
 (Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie, BE RADIANT)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Bimekizumab N = 58	Secukinumab N = 98
BE RADIANT (Woche 48)		
Gesamtrate UEs	48 (82,8)	77 (78,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (5,2)	10 (10,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (12,1)	12 (12,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	5 (8,6)	22 (22,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (15,5)	18 (18,4)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (6,9)	10 (10,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	43 (74,1)	54 (55,1)
Harnwegsinfektion	6 (10,3)	4 (4,1)
Infektion der oberen Atemwege	8 (13,8)	4 (4,1)
Nasopharyngitis	17 (29,3)	24 (24,5)
Pharyngitis	7 (12,1)	3 (3,1)
Orale Candidose	8 (13,8)	4 (4,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	11 (19,0)	17 (17,3)
Untersuchungen	8 (13,8)	13 (13,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	9 (15,5)	14 (14,3)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 39: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Secukinumab (Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie, BE RADIANT)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Bimekizumab N = 58	Secukinumab N = 98
SOC^b PT^b		
BE RADIANT (Woche 48)		
Gesamtrate SUEs	4 ^c (6,9)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (5,2)	0 (0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. Für die Patientinnen und Patienten wurden „Dengue Fieber“, „latente Tuberkulose“, „Infektion des Fußes mit fleischfressenden Bakterien“ und „Autounfall mit C6- und T5- Fraktur“ als SUE dokumentiert. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 40: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Secukinumab (Fragestellung 1: erstmalige systemische Therapie, BE RADIANT)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Bimekizumab N = 58	Secukinumab N = 98
SOC^a PT^a		
BE RADIANT (Woche 48)		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	0 (0)	3 (3,1)
Erkrankungen der Haut und der Unterhautgewebes	0 (0)	1 (1,0)
seborrhoische Dermatitis	0 (0)	1 (1,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	1 (1,0)
Kolitis ulcerosa	0 (0)	1 (1,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0)	1 (1,0)
Hyperkaliämie	0 (0)	1 (1,0)
a. MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

BE RADIANT Fragestellung 2

Tabelle 41: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Secukinumab (Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der Vorbehandlung, BE RADIANT)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Bimekizumab N = 128	Secukinumab N = 228
BE RADIANT (Woche 48)		
Gesamtrate UEs	110 (85,9)	191 (83,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15 (11,7)	19 (8,3)
Augenerkrankungen	8 (6,3)	11 (4,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14 (10,9)	24 (10,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	21 (16,4)	51 (22,4)
Psoriasis	4 (3,1)	11 (4,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21 (16,4)	40 (17,5)
Erkrankungen des Nervensystems	20 (15,6)	19 (8,3)
Kopfschmerz	10 (7,8)	10 (4,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	89 (69,5)	135 (59,2)
Harnwegsinfektion	4 (3,1)	16 (7,0)
Infektion der oberen Atemwege	15 (11,7)	27 (11,8)
Nasopharyngitis	31 (24,2)	64 (28,1)
Orale Candidose	31 (24,2)	5 (2,2)
Psychiatrische Erkrankungen	10 (7,8)	6 (2,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	18 (14,1)	28 (12,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (5,5)	18 (7,9)
Untersuchungen	15 (11,7)	25 (11,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12 (9,4)	20 (8,8)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 42: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Secukinumab (Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der Vorbehandlung, BE RADIANT)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Bimekizumab N = 128	Secukinumab N = 228
SOC		
PT		
BE RADIANT (Woche 48)		
Gesamtrate SUEs^b	8 (6,3)	19 (8,3)
a. Ereignisse, die im Interventionsarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 43: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Bimekizumab vs. Secukinumab (Fragestellung 2: unzureichendes Ansprechen / Unverträglichkeit der Vorbehandlung, BE RADIANT)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Bimekizumab N = 128	Secukinumab N = 228
SOC^a PT^a		
BE RADIANT (Woche 48)		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	2 (1,6)	6 (2,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,8)	0 (0)
Ermüdung	1 (0,8)	0 (0)
Augenerkrankungen	0 (0)	1 (0,4)
Sehen verschwommen	0 (0)	1 (0,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0)	2 (0,9)
Asphyxie	0 (0)	1 (0,4)
Aspiration	0 (0)	1 (0,4)
idiopathische Lungenfibrose	0 (0)	1 (0,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0)	1 (0,4)
Pankreasfistel	0 (0)	1 (0,4)
Psychiatrische Erkrankungen	0 (0)	1 (0,4)
Alkoholismus	0 (0)	1 (0,4)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	0 (0)	1 (0,4)
Schwangerschaft unter oraler Kontrazeption	0 (0)	1 (0,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,8)	0 (0)
Verkehrsunfall	1 (0,8)	0 (0)
a. MedDRA-Version 19.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang F Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Traupe, Heiko	ja	ja	ja	nein	nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?