



(21476/21477) BIMZELX, UCB Pharma AG

Erweiterung der Limitierung von BIMZELX r-axSpA per 1. Dezember 2024

1 Zulassung Swissmedic

BIMZELX wurde von Swissmedic per 28. Oktober 2022 mit folgender Indikation zugelassen:

„Plaque Psoriasis

Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis in einer Dosierung von 320 mg in Woche 0, 4, 8, 12, 16 und danach alle 8 Wochen, bei denen eine Phototherapie oder eine der folgenden konventionellen systemischen Therapien (Ciclosporin, Methotrexat, Acitretin) keinen therapeutischen Erfolg gezeigt haben.

Falls nach 16-wöchiger Behandlung kein therapeutischer Erfolg eingetreten ist, ist die Behandlung abzubrechen.

Die Verschreibung kann nur durch Fachärzte der Dermatologie oder dermatologische Universitätskliniken/Polikliniken erfolgen.“

Neu wird die Vergütung in folgender Indikation beantragt:

„Röntgenologische axiale Spondyloarthritis (r-axSpA):

Bimzelx wird zur Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver ankylosierender Spondylitis (AS), welche auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, angewendet.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus¹

Bimekizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1/ κ -Antikörper, der selektiv und mit hoher Affinität an die IL-17A-, IL-17F- und IL-17AF-Zytokine bindet und so deren Interaktion mit dem IL-17RA/IL-17RC-Rezeptorkomplex blockiert. Erhöhte Konzentrationen von IL-17A und IL-17F wurden mit der Pathogenese von verschiedenen immunvermittelten entzündlichen Erkrankungen in Verbindung gebracht. Bimekizumab ist das erste Biologikum, das selektiv sowohl IL-17A als auch IL-17F hemmt, zwei Zytokine mit überlappender Wirkung, die zum entzündlichen Geschehen bei einer axSpA wesentlich beitragen. Bimekizumab bewirkt eine vollständige Hemmung der IL-17 vermittelten Entzündungskaskade und unterscheidet sich damit von aktuell verfügbaren IL-17 Inhibitoren (Secukinumab und Ixekizumab), die nur IL-17A hemmen.

Sowohl IL-17A als auch IL-17F können unabhängig von IL-23 produziert werden. Die pharmakologische Hemmung von IL-23 (z.B. Ustekinumab) kann eine IL-17-vermittelte Entzündung daher nur teilweise hemmen, was die fehlende Wirksamkeit von IL-23 bei der Behandlung einer axSpA erklärt. Das

¹ Swissmedic: Fachinformation

Zusammenspiel von der Sezernierung und Aktivierung verschiedener proinflammatorischer Zytokine im adaptiven und angeborenen Immunsystem bis hin zu den Manifestationen der axSpA sind in der folgenden Abbildung vereinfacht graphisch dargestellt.

Das Zusammenspiel von der Sezernierung und Aktivierung verschiedener proinflammatorischer Zytokine im adaptiven und angeborenen Immunsystem bis hin zu den Manifestationen der axSpA sind in der folgenden Abbildung vereinfacht graphisch dargestellt ².

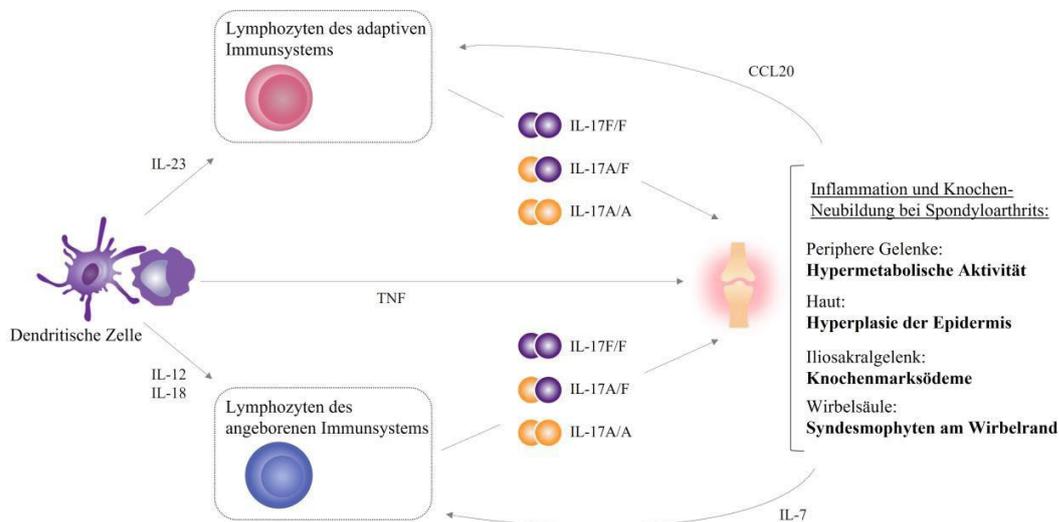


Abbildung 1: IL-vermitteltes Entzündungsgeschehen bei axSpA³

Krankheitsbild

Die axiale Spondyloarthritis (axSpA) ist eine chronische, entzündliche Erkrankung, die der Gruppe der Spondyloarthritiden zugeordnet wird und unbehandelt zu einer Verknöcherung der Wirbelsäule führt. Spondyloarthritis (SpA) ist ein Oberbegriff für eine Familie von rheumatischen Erkrankungen wie z.B. die axiale Spondyloarthritis (axSpA) und die Psoriasis Arthritis (PsA), die Merkmale aufweisen, die sich von anderen entzündlichen Arthritiden unterscheiden.

Bei einigen Erkrankungen innerhalb der SpA sind vorwiegend die peripheren Gelenke, bei anderen vorwiegend die Wirbelsäule betroffen. Es wird deshalb unterteilt in periphere und axiale SpA. Innerhalb der axialen SpA (axSpA) wird zwischen nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (nr-axSpA) und röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (r-axSpA, auch ankylosierende Spondylitis (AS) oder Morbus Bechterew) unterschieden.⁴

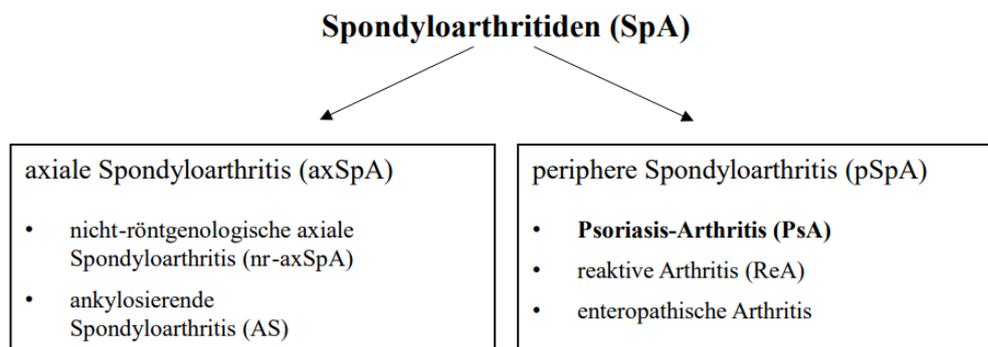


Abbildung 2: Einteilung der Spondyloarthritiden⁵

nr-AxSpA: Die nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Wirbelsäule, bei der sich keine strukturellen Veränderungen im herkömmlichen Röntgenbild

² ZulassungsinhaberIn: Anhang 03 i Key Facts Bimzelx SPA.

³ G-ba (2018): Bimekizumab_axSpA. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6806/2023_06_29_Modul3C_Bimekizumab.pdf, zuletzt geprüft am 25.07.2024.

⁴ ZulassungsinhaberIn: Anhang 03 i Key Facts Bimzelx SPA.

⁵ G-ba (2018): Bimekizumab_axSpA. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6806/2023_06_29_Modul3C_Bimekizumab.pdf, zuletzt geprüft am 25.07.2024.

nachweisen lassen. Es handelt sich um eine Autoimmunerkrankung, bei der das Immunsystem körpereigenes Knorpel- und Knorpelgewebe angreift.

AS: Die ankylosierende Spondylitis oder Morbus Bechterew ist die fortgeschrittene «ankylosierende» Form mit entzündlicher Wirbelsäulenversteifung, bei der strukturelle Veränderungen im Röntgenbild erkennbar sind. Ankylosierende Spondylitis oder Morbus Bechterew ist eine Autoimmunerkrankung, bei der das Immunsystem körpereigenes Knorpel- und Knorpelgewebe angreift. Dies kann bis zur Verknöcherung der Wirbelsäule führen und Fehlstellungen, wie einen gebeugten Gang verursachen.

Mögliche Symptome umfassen:

- Tiefsitzender entzündlicher Rückenschmerz, der bevorzugt nach längerer Ruhe, also nachts oder in den frühen Morgenstunden auftritt (Aufwachen in der 2. Nachthälfte)
- Besserung durch Bewegung, keine Verbesserung in Ruhe
- Kein plötzlich einsetzender Rückenschmerz, sondern langsamer, schleichender Beginn im Verlauf der Zeit
- Morgensteifigkeit des Rückens von mindestens 30 Minuten oder länger
- Andauern der Schmerzen von mehr als drei Monaten (chronischer Rückenschmerz)
- Wechselseitige Gesässschmerzen
- Alter bei Beginn ≤ 45 Jahre

Es handelt sich hierbei aber eher um eine arbiträre Trennung, da es sich um ein einziges Krankheitsbild handelt, d. h. die Unterschiede zwischen der nr-axSpA und der AS bestehen nur hinsichtlich der Krankheitsdauer und hinsichtlich des Ausmaßes der zu einem bestimmten Zeitpunkt vorhandenen strukturellen Veränderungen. Dementsprechend wird mit dem Terminus nr-axSpA diejenige Patientengruppe beschrieben, bei der (noch) keine eindeutigen strukturellen Läsionen in den SI-Gelenken im konventionellen Röntgenbild zu sehen sind.

In den ersten Jahren stehen Schmerzen an der Wirbelsäule und eine variable extraskeletale Beteiligung im Vordergrund der Beschwerdesymptomatik. Mit zunehmender Dauer der Erkrankung entstehen bei vielen, aber nicht allen Patienten Verknöcherungen am Achsenskelett, die in wenigen Fällen zu der charakteristischen Bambusstabwirbelsäule führen können. Sowohl entzündliche als auch strukturelle Veränderungen führen zu einer Einbuße der Funktionsfähigkeit. Die Einbuße der Funktionsfähigkeit ist nicht allein auf den körperlichen Bereich beschränkt, sondern es liegt auch eine Einschränkung der Lebensqualität, Alltagsaktivität und der Teilhabe (Partizipation) am sozialen Leben vor. Rückenschmerzen als erstes Frühsymptom der Erkrankung werden bei SpA-Patienten häufig fehlgedeutet, und es kommt zunächst weder zu einer klaren Diagnose noch zu einer effektiven Therapie. Unter den rheumatischen Erkrankungen zeichnet sich die axiale SpA durch eine lange Zeitdauer (meist von mehreren Jahren) zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung aus. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, dass nicht ein einzelnes Symptom wegweisend für die Diagnose ist, sondern dass die „richtigen“ Patienten aus der großen Gruppe der Patienten mit unspezifischen Rückenschmerzen möglichst optimal vorselektiert werden müssen.

Während bei männlichen Patienten mit AS/M. Bechterew eine Diagnoseverzögerung von 5 bis 10 Jahren ermittelt wurde, müssen Frauen mit einer Verzögerung von bis zu 14 Jahren rechnen.

Die Ausprägung der klinischen Symptomatik der SpA ist variabel, und es kommen häufig fließende Übergänge zwischen den Subgruppen vor. Bei AS/M. Bechterew-Patienten ist bekannt, dass ca. ein Drittel der Patienten einen schwerwiegenden Verlauf erleben wird. Über den natürlichen Verlauf der Gesamtgruppe der axialen SpA ist nur wenig bekannt, die Mehrzahl der Studien konzentriert sich auf die AS.⁶

Standard of Care⁷

ASUS-EULAR (2022):

⁶ G-ba (2018): Bimekizumab_axSpA. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6806/2023_06_29_Modul3C_Bimekizumab.pdf, zuletzt geprüft am 25.07.2024.

⁷ Ramiro, Sofia; Nikiphorou, Elena; Sepriano, Alexandre; Ortolan, Augusta; Webers, Casper; Baraliakos, Xenofon et al. (2023): ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. In: *Annals of the rheumatic diseases* 82 (1), S. 19–34. DOI: 10.1136/ard-2022-223296.

- The treatment of patients with axSpA should be individualized according to the current signs and symptoms of the disease (axial, peripheral, EMMs) and the patient characteristics including comorbidities and psychosocial factors.
- Patients should be educated about axSpA and encouraged to exercise on a regular basis and stop smoking; physiotherapy should be considered.
- Patients suffering from pain and stiffness should use an NSAID as first-line drug treatment up to the maximum dose, taking risks and benefits into account. For patients who respond well to NSAIDs, continuous use is preferred if needed to control symptoms
- Analgesics, such as paracetamol and opioid-(like) drugs, might be considered for residual pain after previously recommended treatments have failed, are contraindicated, and/or poorly tolerated.
- Glucocorticoid injections directed to the local site of musculoskeletal inflammation may be considered. Patients with axial disease should not receive long-term treatment with systemic glucocorticoids.
- Patients with purely axial disease should normally not be treated with csDMARDs; sulfasalazine may be considered in patients with peripheral arthritis
- **TNFi, IL-17i or JAKi should be considered in patients with persistently high disease activity despite conventional treatments (Abbildung 3); current practice is to start a TNFi or IL-17i.**
- If there is a history of recurrent uveitis or active IBD, preference should be given to a monoclonal antibody against TNF. In patients with significant psoriasis, an IL-17i may be preferred.
- Following a first b/tsDMARD failure, switching to another bDMARD (TNFi or IL-17i) or a JAKi should be considered.
- If a patient is in sustained remission, tapering of a bDMARD can be considered.

*In patients with persistently high disease activity despite conventional treatment, as defined above, TNFi, IL-17i or JAKi should be considered. All these drug classes have demonstrated efficacy in axSpA trials. In the absence of head-to-head trials, it is difficult to prioritize any of them in terms of efficacy on axial disease. In the second part of the recommendation, the focus is placed on current practice, which is to start a TNFi or an IL-17i. This recommendation reflects the longer experience with the use of these drugs, with a larger evidence base, use in patients with multimorbidity (frequently excluded from randomized controlled trials (RCTs)) and more knowledge about drug safety. This decision is analogous to the previous recommendations, in which 'current practice' at that time was to start with a TNFi, for the exact same reasons, while IL-17i were already available. In addition, as only IL-17A inhibitors have so far been approved, reference to IL-17i is limited to IL-17Ai. **Dual inhibition of IL-17A and IL-17F with bimekizumab has been tested in a phase II trial, but more information is needed about its efficacy and safety profile before it can be taken into consideration.** For JAKi, at the moment, we only have RCT data, and only in r-axSpA. Data on nr-axSpA are currently underway, but not publicly available at the time of the formulation of the recommendations. Importantly, observational data and experience from daily clinical practice with JAKi in axSpA are missing, thus precluding the consideration of JAKi in 'current practice' part of the recommendation. In the future, observational data and experience with JAKi should help in addressing concerns with regard to safety, such as those identified with tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis.*

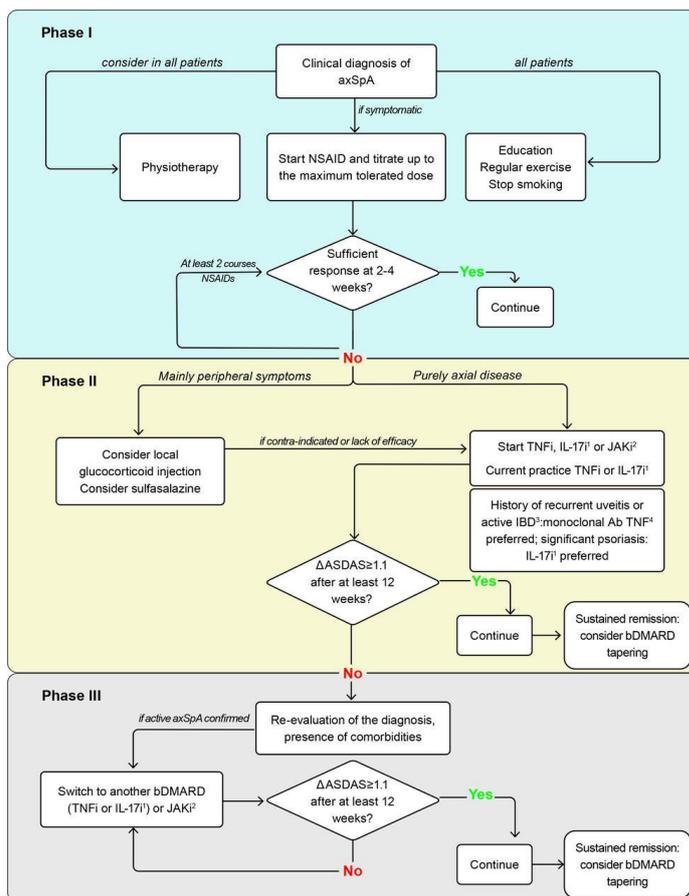


Abbildung 3: Algorithm based on the ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis (axSpA)⁸.

ASDAS⁹:

Der ASDAS umfasst eine Bewertung der vom Patienten angegebenen Rückenschmerzen, eine globale Patientenbewertung, eine Bewertung der peripheren Gelenkschmerzen und/oder Entzündungen, die Dauer der Morgensteifigkeit und einen serologischen Entzündungsmarker (vorzugsweise PCR). Der ASDAS-Score legt vier Stufen der Krankheitsaktivität fest. Die 3 Grenzwerte, die zur Unterscheidung dieser Zustände gewählt wurden, waren: <1,3 zwischen "inaktiver Krankheit" und "geringer Krankheitsaktivität", <2,1 zwischen "mäßiger Krankheitsaktivität" und "hoher Krankheitsaktivität", und >3,5 zwischen "hoher Krankheitsaktivität" und "sehr hoher Krankheitsaktivität" (Abbildung 4, Figure 1). Ausgewählte Grenzwerte für Verbesserungswerte (Abbildung 4, Figure 2) waren: eine Veränderung $\geq 1,1$ Einheiten für "klinisch wichtige Verbesserung" und eine Veränderung $\geq 2,0$ Einheiten für "wesentliche Verbesserung"

⁸ Ramiro, Sofia; Nikiphorou, Elena; Sepriano, Alexandre; Ortolan, Augusta; Webers, Casper; Baraliakos, Xenofon et al. (2023): ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. In: *Annals of the rheumatic diseases* 82 (1), S. 19–34. DOI: 10.1136/ard-2022-223296.

⁹ ASAS: ASDAS calculator - ASAS. Online verfügbar unter <https://www.asas-group.org/instruments/asdas-calculator/>, zuletzt geprüft am 25.07.2024.

Figure 1. Selected cut-offs for disease activity states.

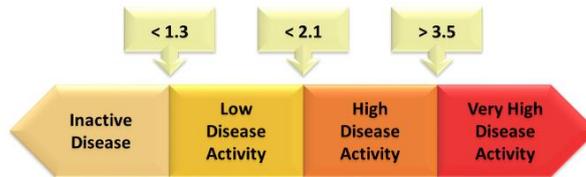


Figure 2. Selected cut-offs for improvement scores.



Abbildung 4: ASDAS Score¹⁰

ASAS Kriterien¹¹:

Bewertungskriterien der Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) werden in klinischen Studien verwendet, um Veränderungen in der Krankheitsaktivität zu beurteilen. Die vier ASAS-Domänen sind:

1. Globale Krankheitsaktivität des Patienten in der letzten Woche
2. Rückenschmerzen in der letzten Woche aufgrund von AS
3. Funktion (BASFI)
4. Entzündung (Mittelwert der BASDAI-Fragen 5 und 6)

ASA20: bedeutet eine Verbesserung von $\geq 20\%$ und ≥ 1 Einheiten in ≥ 3 der 4 ASAS-Domänen auf einer Skala von 10, ohne Verschlechterung in der verbleibenden Domäne.

ASAS40: bedeutet eine Verbesserung von $\geq 40\%$ und ≥ 2 Einheiten in ≥ 3 der 4 ASAS-Domänen auf einer Skala von 10, ohne Verschlechterung in der verbleibenden Domäne.

BASDAI¹²:

Der BASDAI oder Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index ist ein validierter diagnostischer Test, mit dem ein Arzt, in der Regel ein Rheumatologe, die Wirksamkeit einer aktuellen medikamentösen Therapie oder die Notwendigkeit einer neuen medikamentösen Therapie zur Behandlung der Spondylitis ankylosans (AS) feststellen kann. Der BASDAI besteht aus einer Skala von 0 bis 10 zur Messung von Unbehagen, Schmerzen und Müdigkeit (wobei 0 kein Problem und 10 das schlimmste Problem darstellt) als Antwort auf sechs Fragen, die dem Patienten zu den fünf Hauptsymptomen von AS gestellt werden:

1. Müdigkeit
2. Schmerzen in der Wirbelsäule
3. Arthralgie (Gelenkschmerzen) oder Schwellungen
4. Enthesitis oder Entzündung von Sehnen und Bändern (Bereiche lokaler Empfindlichkeit, in denen das Bindegewebe in den Knochen übergeht)
5. Dauer der Morgensteifigkeit
6. Schweregrad der Morgensteifigkeit

The task force therefore decided that high disease activity should be based on the ASDAS ≥ 2.1 criterion alone. If it is impossible to follow this recommendation, the BASDAI criterion (≥ 4) can be used as an alternative. As for the start of treatment, ASDAS is recommended for the assessment of response

¹⁰ ASAS: ASDAS calculator - ASAS. Online verfügbar unter <https://www.asas-group.org/instruments/asdas-calculator/>, zuletzt geprüft am 25.07.2024.

¹¹ Ramiro, Sofia; Nikiphorou, Elena; Sepriano, Alexandre; Ortolan, Augusta; Webers, Casper; Baraliakos, Xenofon et al. (2023): ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. In: *Annals of the rheumatic diseases* 82 (1), S. 19–34. DOI: 10.1136/ard-2022-223296.

¹² Akgul, Ozgur; Ozgocmen, Salih (2011): Classification criteria for spondyloarthropathies. In: *WJO* 2 (12), S. 107. DOI: 10.5312/wjo.v2.i12.107.

to treatment. If not possible to follow this recommendation, BASDAI response (≥ 2.0) can be used if BASDAI has been used to guide treatment initiation¹³.

BASFI¹⁴:

Der Index wurde entwickelt, um den Grad der funktionellen Einschränkung bei Patienten mit der entzündlichen Autoimmunerkrankung Morbus Bechterew (Ankylosing Spondylitis) zu validieren. Die zehn Fragen, aus denen sich der BASFI zusammensetzt, wurden unter Mitwirkung von Patienten mit AS ausgewählt. Die ersten 8 Fragen bewerten Aktivitäten im Zusammenhang mit funktionellen anatomischen Einschränkungen aufgrund des Verlaufs dieser entzündlichen Erkrankung. Die letzten beiden Fragen bewerten die Fähigkeit der Patienten, ihren Alltag zu bewältigen. Jede Frage wird auf einer Skala von 0 bis 10 bewertet, wobei 10 hohe Schwierigkeit indiziert. Die endgültige BASFI-Punktzahl wird aus dem Durchschnitt der Antworten auf die 10 Fragen errechnet und ergibt eine Punktzahl zwischen 0 (keine Funktionsbeeinträchtigung) und 10 (maximale Funktionsbeeinträchtigung).

The minimum clinically important difference (MCID) for BASFI is one point¹⁵.

ASQoL¹⁶:

Die ASQoL-Skala ist eine Selbsteinschätzung der Lebensqualität einer Person, die mit Spondylitis ankylosans lebt. Angehörige der Gesundheitsberufe können sie nutzen, um die Krankheitslast einer Person zu beurteilen. ASQoL-Skala steht für Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale. Es handelt sich um eine Selbsteinschätzung, die eine medizinische Fachkraft auf der Grundlage der Antworten der Person auf 18 Fragen auswertet. Jede Frage wird mit einem „Ja“ oder einer positiven Antwort oder einem „Nein“ oder einer negativen Antwort beantwortet. Jede bejahende Antwort erhält die Punktzahl 1, was bedeutet, dass die Person das beschriebene Problem gegenwärtig erlebt; jede negative Antwort erhält die Punktzahl 0, was bedeutet, dass die Person das beschriebene Problem gegenwärtig nicht erlebt.

We identified the MCID for ASQoL; a 3 points change for both improvement and worsening¹⁷.

Indikation AS	TNFi	<ul style="list-style-type: none"> o Adalimumab (HUMIRA®) o Golimumab (SIMPONI®) o Etanercept (ENBREL®) o Infliximab (REMICADE®) o Certolizumab pegol (CIMZIA®) 	Injektion SC	Off patent Active patent Off patent Off patent Off patent
	Anti-IL-17A	<ul style="list-style-type: none"> o Secukinumab (COSENTYX®) o Ixekizumab (TALTZ®) 	Injektion SC	Active patent Active patent
	JAKi	<ul style="list-style-type: none"> o Tofacitinib (XELJANZ®) o Upadacitinib (RINVOQ®) 	Oral Tabs	Active patent Active patent

Abbildung 5: Übersicht der in der Indikation r-axSpA eingesetzten Arzneimittel¹⁸

¹³ Ramiro, Sofia; Nikiphorou, Elena; Sepriano, Alexandre; Ortolan, Augusta; Webers, Casper; Baraliakos, Xenofon et al. (2023): ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. In: *Annals of the rheumatic diseases* 82 (1), S. 19–34. DOI: 10.1136/ard-2022-223296.

¹⁴ Wikipedia: BASFI. Online verfügbar unter <https://en.wikipedia.org/wiki/BASFI>, zuletzt geprüft am 25.07.2024.

¹⁵ Osterhaus J et al: Discriminant validity, responsiveness and reliability of the arthritis-specific Work Productivity Survey assessing workplace and household productivity within and outside the home in patients with axial spondyloarthritis, including nonradiographic axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis. In: *Arthritis Research & Therapy* 2014, 16: R164.

¹⁶ MedicalNewsStory: ASQOL: Definition, uses, and more. Online verfügbar unter <https://www.medicalnewstoday.com/articles/ankylosing-spondylitis-self-assessment#score-meanings>, zuletzt geprüft am 25.07.2024.

¹⁷ Llop, M.; Rios Rodriguez, V.; Sieper, J.; Haibel, H.; Rudwaleit, M.; Poddubnyy, D. (062018): FRI0207 The incorporation of the antero-posterior lumbar spine view in the modified stoke ankylosing spondylitis spine score only marginally improves detection of radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis. In: FRIDAY, 15 JUNE 2018. Annual European Congress of Rheumatology, EULAR 2018, Amsterdam, 13–16 June 2018: BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism, 645.1-645.

¹⁸ ZulassungsinhaberIn: Anhang 03 i Key Facts Bimzels SPA.

Studienlage

Studie	Beschreibung
Behandlung der axialen Spondyloarthritis (axSpA-AS)	
BE MOBILE 1 (AS0010)	Randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase III-Studie bei Patienten mit aktiver, nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis
BE MOBILE 2 (AS0011)	Randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde, randomisierte Phase III-Studie bei Patienten mit aktiver, röntgenologischer axialer Spondyloarthritis
BE AGILE 2	Offene Phase IIb-Erweiterungsstudie bei Patienten mit ankylosierender Spondyloarthritis
BE MOVING	Offene Phase III-Erweiterungsstudie bei Patienten mit ankylosierender Spondyloarthritis und aktiver, nicht röntgenologischer axialer Spondyloarthritis

Abbildung 6: Eingereichte Studien¹⁹

BE MOVING:

Die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Bimekizumab bis zu einer Behandlungsdauer von zwei Jahren in der Indikation r-axSpA wurde im Rahmen der laufenden offenen Verlängerungsstudie BE MOVING untersucht.

Studie 1&2

van der Heijde, Désirée; Deodhar, Atul; Baraliakos, Xenofon; Brown, Matthew A.; Dobashi, Hiroaki; Dougados, Maxime et al. (2023): Efficacy and safety of bimekizumab in axial spondyloarthritis: results of two parallel phase 3 randomised controlled trials. In: *Annals of the rheumatic diseases* 82 (4), S. 515–526. DOI: 10.1136/ard-2022-223595

Baraliakos, Xenofon; Deodhar, Atul; van der Heijde, Désirée; Magrey, Marina; Maksymowych, Walter P.; Tomita, Tetsuya et al. (2024): Bimekizumab treatment in patients with active axial spondyloarthritis: 52-week efficacy and safety from the randomised parallel phase 3 BE MOBILE 1 and BE MOBILE 2 studies. In: *Annals of the rheumatic diseases* 83 (2), S. 199–213. DOI: 10.1136/ard-2023-224803

Design

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Bimekizumab wurde bei 332 erwachsenen Patienten in der BE MOBILE 2, eine parallel durchgeführte, multizentrische, randomisierte (2:1), doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase III Studien über 52 Wochen, untersucht.

Im Anschluss konnten die Patienten an der offenen Verlängerungsstudie BE MOVING teilnehmen.

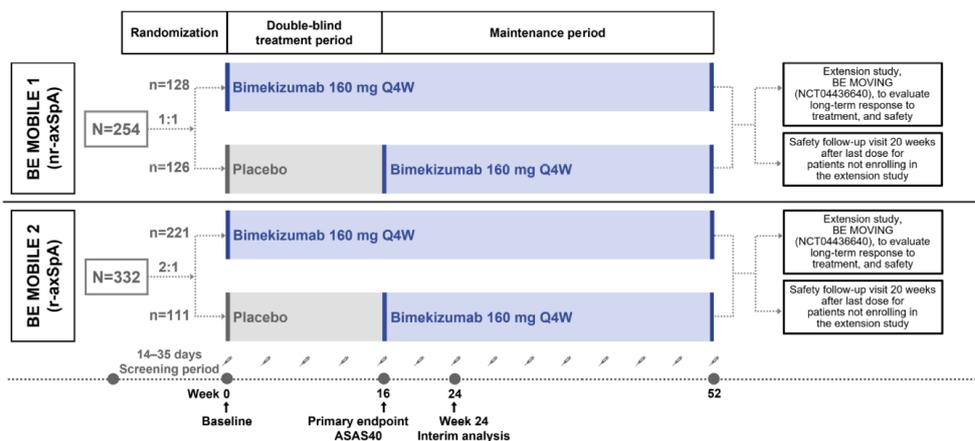


Abbildung 7: Trial design²⁰

Ein- und Ausschlusskriterien

Relevante Einschlusskriterien:

- Alter mindestens 18 Jahren

¹⁹ ZulassungsinhaberIn: Anhang 03 i Key Facts Bimzels SPA.

²⁰ van der Heijde, Désirée; Deodhar, Atul; Baraliakos, Xenofon; Brown, Matthew A.; Dobashi, Hiroaki; Dougados, Maxime et al. (2023): Efficacy and safety of bimekizumab in axial spondyloarthritis: results of two parallel phase 3 randomised controlled trials. In: *Annals of the rheumatic diseases* 82 (4), S. 515–526. DOI: 10.1136/ard-2022-223595.

- Aktive axSpA, definiert als BASDAI ≥ 4 und Wirbelsäulenschmerzen (BASDAI 2) ≥ 4 auf einer Skala von 0 bis 10
- axSpA, die die drei folgenden Kriterien erfüllte:
 - Beginn der axSpA, die die ASAS-Klassifikationskriterien erfüllt, im Erwachsenenalter
 - Entzündliche Rückenschmerzen seit > 3 Monaten vor dem Screening
 - Alter beim Auftreten der Symptome < 45 Jahre
- Unzureichendes Ansprechen auf ≥ 2 NSAR oder eine NSAR-Intoleranz oder Kontraindikation

Patienten in BE MOBILE 2 mit r-axSpA mussten röntgenologische nachgewiesene Veränderungen der Iliosakralgelenke (Sacroiliitis Grad ≥ 2 bilateral oder Grad ≥ 3 unilateral) aufweisen.

Relevante Ausschlusskriterien:

- Vorbehandlung mit > 1 TNFi, > 2 bDMARDs oder einem IL-17i
- Eine Vorgeschichte von entzündlichen Darmerkrankungen (IBD) war zulässig, sofern der Patient zum Zeitpunkt des Screenings oder der Erstuntersuchung keine aktiven Symptome aufwies.
- eine anamnestisch bekannte anteriore Uveitis war ebenfalls zulässig, sofern innerhalb von 6 Wochen nach Studienbeginn kein Schub auftrat.

Weitere Ausschlusskriterien waren aktive Infektion (ausser Erkältung), Diagnose von aktiver Tuberkulose oder hohes Risiko, Tuberkulose zu erwerben, Fibromyalgie- oder Osteoarthritis-Symptome, die die Wirksamkeitsbeurteilung beeinträchtigen könnten, sowie mittelschwere oder schwere Depressionen, die durch einen Wert ≥ 15 auf dem Patient Health Questionnaire (PHQ)-9 beim Screening angezeigt werden.

Population

Tabelle 1: Patient demographics and baseline characteristics²¹

	BE MOBILE 1 (nr-axSpA)		BE MOBILE 2 (r-axSpA)	
	PBO n=126	BKZ 160 mg Q4W n=128	PBO n=111	BKZ 160 mg Q4W n=221
Sex, male, n (%)	65 (51.6)	73 (57.0)	80 (72.1)	160 (72.4)
Age, years, mean (SD)	39.4 (11.8)	39.5 (11.1)	39.2 (12.6)	41.0 (12.1)
HLA-B27 positive, n (%)	94 (74.6)	103 (80.5)	93 (83.8)	191 (86.4)
Geographical region, * n (%)				
Asia†	13 (10.3)	15 (11.7)	21 (18.9)	40 (18.1)
Eastern Europe‡	71 (56.3)	73 (57.0)	55 (49.5)	108 (48.9)
Western Europe§	33 (26.2)	31 (24.2)	32 (28.8)	67 (30.3)
North America¶	9 (7.1)	9 (7.0)	3 (2.7)	6 (2.7)
BMI, kg/m ² , mean (SD)	27.7 (5.5)	27.2 (6.0)	27.1 (5.8)	26.8 (5.7)
Time since first symptoms of axSpA, years, mean (SD)	9.0 (9.0)	9.1 (8.7)	11.9 (8.6)	14.2 (11.0)
Time since first diagnosis of axSpA, years, mean (SD)	3.6 (5.4)	3.7 (6.2)	5.7 (6.9)	6.7 (8.3)
ASDAS, mean (SD)	3.7 (0.7)	3.7 (0.8)	3.7 (0.8)	3.7 (0.8)**
hs-CRP, mg/L, geometric mean (geometric CV, %)	5.0 (230.5)	4.6 (297.7)	6.7 (197.4)	6.5 (275.0)
hs-CRP > ULN, †† n (%)	71 (56.3)	70 (54.7)	67 (60.4)	137 (62.0)
BASDAI, mean (SD)	6.7 (1.3)	6.9 (1.2)	6.5 (1.3)	6.5 (1.3)
PIGADA, †† mean (SD)	6.9 (1.9)	7.1 (1.9)	6.7 (1.8)	6.6 (2.0)**
Total spinal pain, †† mean (SD)	7.1 (1.6)	7.3 (1.5)	7.2 (1.2)	7.1 (1.6)
Nocturnal spinal pain, mean (SD)	6.7 (2.1)	6.9 (2.0)	6.8 (1.8)	6.6 (1.9)
Morning stiffness (mean of BASDAI Q5&6), †† mean (SD)	6.9 (1.6)	7.0 (1.8)	6.8 (1.6)	6.7 (1.9)
BASFI, †† mean (SD)	5.3 (2.3)	5.5 (2.2)	5.2 (2.0)	5.3 (2.2)
BASMI, mean (SD)	3.0 (1.2)	2.9 (1.3)	3.8 (1.6)	3.9 (1.6)
ASQoL, mean (SD)	9.4 (4.4)	9.5 (4.6)	8.5 (4.3)	9.0 (4.7)
SF-36 PCS, mean (SD)	33.6 (8.7)	33.3 (8.3)	34.6 (8.7)	34.3 (8.4)**
MRI Berlin spine score, §§ mean (SD)	1.6 (2.9)¶¶	1.6 (2.6)***	3.2 (4.1)†††	3.3 (4.5)†††
MRI SPARCC SIJ score, §§§ mean (SD)	9.8 (12.6)§§§	8.0 (9.9)¶¶¶	3.8 (6.1)†††	5.4 (8.4)****
Current enthesitis (MASES > 0), n (%)	92 (73.0)	94 (73.4)	67 (60.4)	132 (59.7)
MASES, †††† mean (SE)	4.9 (0.4)	4.8 (0.3)	4.4 (0.3)	4.2 (0.3)
Current peripheral arthritis (SJC > 0), n (%)	43 (34.1)	45 (35.2)	22 (19.8)	44 (19.9)
History of IBD, †††† n (%)	1 (0.8)	3 (2.3)	1 (0.9)	3 (1.4)
History of uveitis, †††† n (%)	21 (16.7)	19 (14.8)	24 (21.6)	33 (14.9)
History of psoriasis, †††† n (%)	7 (5.6)	9 (7.0)	10 (9.0)	16 (7.2)
Prior TNFi exposure (TNFi-IR patients), §§§§ n (%)	17 (13.5)	10 (7.8)	17 (15.3)	37 (16.7)
Concomitant medication use at baseline, n (%)				
NSAIDs	93 (73.8)	96 (75.0)	85 (76.6)	181 (81.9)
Oral glucocorticoids	14 (11.1)	7 (5.5)	8 (7.2)	15 (6.8)
csDMARDs¶¶¶¶	32 (25.4)	29 (22.7)	19 (17.1)	47 (21.3)

²¹ Baraliakos, Xenofon; Deodhar, Atul; van der Heijde, Désirée; Magrey, Marina; Maksymowych, Walter P.; Tomita, Tetsuya et al. (2024): Bimekizumab treatment in patients with active axial spondyloarthritis: 52-week efficacy and safety from the randomised parallel phase 3 BE MOBILE 1 and BE MOBILE 2 studies. In: *Annals of the rheumatic diseases* 83 (2), S. 199–213. DOI: 10.1136/ard-2023-224803.

Stratifiziert wurde nach früherer TNFi-Exposition und Region.

Intervention

BE MOBILE 2: Die Patienten erhielten entweder Bimekizumab 160 mg alle 4 Wochen bis zur Woche 52 (n=221) oder Placebo bis zur Woche 16, gefolgt von Bimekizumab 160 mg alle 4 Wochen bis zur Woche 52 (n=111).

Primärer Endpunkt

Anteil der Patienten mit ASAS40 Ansprechen in Woche 16.

Sekundärer Endpunkt

Sekundäre Endpunkte wurden hierarchisch getestet und umfassten Endpunkte zur Krankheitsaktivität und -symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität:

1. ASAS40 Ansprechen in Woche 16 bei TNFi-naiven r-axSpA Patienten
2. Veränderung des BASDAI-Gesamtscores in Woche 16 vs. Baseline
3. ASAS20 Ansprechen in Woche 16
4. ASAS ≤ 2 (Partielle Remission, PR) in Woche 16
5. Verbesserung des ASDAS um ≥ 2 Punkte (ASDAS-Major Improvement)
6. ASAS 5/6 Ansprechen in Woche 16 (Verbesserung in 5 von 6 Kriterien)
7. Veränderung des BASFI-Scores in Woche 16 vs. Baseline (körperliche Funktionsfähigkeit)
8. Veränderung des nächtlichen Wirbelsäulenschmerzes in Woche 16 vs. Baseline
9. ASQoL-Gesamtscore in Woche 16 vs. Baseline
10. Veränderung des SF-36 PCS-Scores in Woche 16 vs. Baseline
11. ASAS PR

Resultate

Primärer Endpunkt ASAS40 Ansprechen in Woche 16:

Der primäre Endpunkt wurde erreicht: Der in Woche 16 erreichte ASAS40 war in der Bimekizumab Gruppe statistisch signifikant grösser im Vergleich zur Placebo Gruppe: **44,8%** (99/221) **vs.** **22,5%** (25/111); $p < 0,001$.

Alle vier ASAS 40-Komponenten (Gesamtwirbelsäulenschmerzen, Morgensteifigkeit, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index [BASFI] und Patient's Global Assessment of Disease Activity [PGADA]) verbesserten sich unter der Bimekizumab-Behandlung und trugen zum Gesamtansprechen auf den ASAS 40 in Woche 16 bei, und diese Verbesserungen blieben bis Woche 52 erhalten. In einer integrierten Analyse von BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 wurde festgestellt, dass von den mit Bimekizumab behandelten Patienten, die in Woche 16 ein Ansprechen auf ASAS 40 erreichten, 82,1 % dieses Ansprechen in Woche 52 beibehielten. Die Wirksamkeit von Bimekizumab wurde unabhängig von Alter, Geschlecht, Rasse, Krankheitsdauer, Ausgangszustand der Entzündung, Ausgangs-ASDAS und begleitenden cDMARDs nachgewiesen. Ein ähnliches Ansprechen in ASAS 40 wurde bei Patienten unabhängig von einer früheren Anti-TNF α -Exposition beobachtet²².

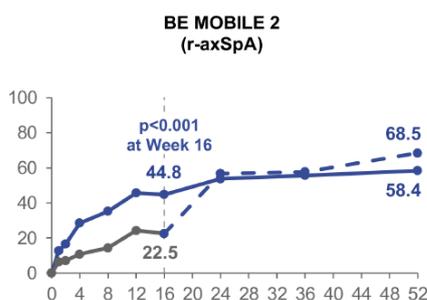


Abbildung 8: ASAS40 nach 16 und 52 Wochen (Grau ist Placebo)²³

²² EMA SmP: Bimzelx, INN-bimekizumab.

²³ Baraliakos, Xenofon; Deodhar, Atul; van der Heijde, Désirée; Magrey, Marina; Maksymowych, Walter P.; Tomita, Tetsuya et al. (2024): Bimekizumab treatment in patients with active axial spondyloarthritis: 52-week efficacy and safety from the randomised parallel phase 3 BE MOBILE 1 and BE MOBILE 2 studies. In: *Annals of the rheumatic diseases* 83 (2), S. 199–213. DOI: 10.1136/ard-2023-224803.

Tabelle 2: Clinical responses in BE MOBILE 2²⁴

	BE MOBILE 2 (AS)		
	Placebo (N=111) n (%)	BKZ 160 mg Q4W (N=221) n (%)	Difference from placebo (95% CI) ^{a)}
ASAS 40			
Week 16	25 (22.5)	99 (44.8)*	22.3 (11.5, 33.0)
Week 52		129 (58.4)	
ASAS 40 in anti-TNF α naïves	(N=94)	(N=184)	
Week 16	22 (23.4)	84 (45.7)*	22.3 (10.5, 34.0)
Week 52		108 (58.7)	
ASAS 20			
Week 16	48 (43.2)	146 (66.1)*	22.8 (11.8, 33.8)
Week 52		158 (71.5)	
ASAS-partial remission			
Week 16	8 (7.2)	53 (24.0)*	16.8 (8.1, 25.5)
Week 52		66 (29.9)	
ASDAS-major improvement			
Week 16	6 (5.4)	57 (25.8)*	20.4 (11.7, 29.1)
Week 52		71 (32.1)	
BASDAI-50			
Week 16	29 (26.1)	103 (46.6)	20.5 (9.6, 31.4)
Week 52		119 (53.8)	

BKZ 160 mg Q4W = bimekizumab 160 mg every 4 weeks. ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score.

NRI is used.

^{a)} Unadjusted differences are shown.

*p<0.001 versus placebo, adjusted for multiplicity.

Sekundäre Endpunkte:

Die sekundären Endpunkte wurden alle erreicht: Die in der Woche 16 erreichten Werte waren in der Bimekizumab Gruppe statistisch signifikant grösser im Vergleich zur Placebo Gruppe.

Tabelle 3: Weitere Wirksamkeitsparameter in BE MOBILE 2²⁵

	BE MOBILE 2 (AS)	
	Placebo (N = 111)	BKZ 160 mg Q4W (N = 221)
Nächtliche Wirbelsäulenschmerzen		
Baseline	6,8	6,8
Mittlere Veränderung in Woche 16 gegen- über Baseline	-1,9	-3,3*
Mittlere Veränderung in Woche 52 gegen- über Baseline		-4,1
BASDAI		
Baseline	6,5	6,5
Mittlere Veränderung in Woche 16 gegen- über Baseline	-1,9	-2,9*
Mittlere Veränderung in Woche 52 gegen- über Baseline		-3,6
BASMI		
Baseline	3,8	3,9
Mittlere Veränderung in Woche 16 gegen- über Baseline	-0,2	-0,5**
Mittlere Veränderung in Woche 52 gegen- über Baseline		-0,7
hs-CRP (mg/l)		
Baseline (geometrisches Mittel)	6,7	6,5
Verhältnis zu Baseline in Woche 16	0,9	0,4
Verhältnis zu Baseline in Woche 52		0,3

BASMI = Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index. Hs-CRP = hochsensitives C-reaktives Protein
MI wird verwendet.

*p < 0,001 referenzbasierte Imputation, gegenüber Placebo, für Multiplizität korrigiert. **p < 0,01 referenzbasierte Imputation,
gegenüber Placebo, für Multiplizität korrigiert.

1. ASAS40 Ansprechen in Woche 16 und 52 bei TNFi-naïven und -vorbehandelten Patienten. In der Bimekizumab-Gruppe zeigte sich ein signifikanter Vorteil vs. Placebo:

- Der Anteil an r-axSpA Patienten mit ASAS40 in Woche 16 betrug 44,8% vs. 22,5%; und stieg bis Woche 52 auf 58,4% bzw. 68,5% bei den Switch-Patienten.

2. Veränderung des BASDAI-Gesamtscores in Woche 16 & 52 vs. Baseline

In der Bimekizumab-Gruppe zeigte sich ein signifikanter Vorteil vs. Placebo. Die Veränderung des BASDAI-Gesamtscores in Woche 16 betrug:

- -2,9 vs. -1,9; p<0,001

die Veränderung blieb konstant bis Woche 52 und betrug:

- -3,6 bzw. -4,0 bei Switch-Patienten

3. ASAS20 Ansprechen in Woche 16 & 52

²⁴ EMA SmP: Bimzelx, INN-bimekizumab.

²⁵ Swissmedic: Fachinformation für Humanarzneimittel.

Der Anteil an Patienten mit ASAS20 Ansprechen war in den Bimekizumab-Gruppen signifikant höher als in den Placebo-Gruppen:

– 66,1% vs. 43,2%; $p < 0,001$

Die ASAS20 Ansprechrate blieb mindestens bis Woche 52 erhalten:

– 71,5% bzw. 80,2% bei Switch-Patienten

4./11. ASAS-PR in Woche 16 & 52

Der Anteil der ASAS-PR-Responder in Woche 16 war in den Bimekizumab-Gruppen signifikant höher als in den Placebo-Gruppen:

– 24,0% vs. 7,2%; $p < 0,001$

Die ASAS20 Ansprechrate blieb mindestens bis Woche 52 erhalten:

– 29,9% bzw. 36,9% bei Switch-Patienten

5. Anteil an ASDAS-MI Responder in Woche 16 & 52 (Verbesserung des ASDAS um ≥ 2 Punkte)

Der Anteil der ASDAS-MI-Responder in Woche 16 war in den Bimekizumab-Gruppen signifikant höher als in den Placebo-Gruppen:

– 25,8% vs. 5,4%; $p < 0,001$

Der Anteil ASDAS-MI Responder erhöhte sich bis Woche 52:

– 32,1% bzw. 44,1% bei Switch-Patienten

6. ASAS 5/6 Ansprechen in Woche 16 & 24

Der Anteil an Patienten mit einem ASAS 5/6 Ansprechen in Woche 16 war in den Bimekizumab-Gruppen signifikant höher als in den Placebo-Gruppen:

– 49,3% vs. 18,9%; $p < 0,001$

Der Anteil an Patienten mit ASDAS 5/6 Ansprechen erhöhte sich bis Woche 24:

– 55,2% bzw. 56,8% bei Switch-Patienten

7. Veränderung des BASFI-Scores in Woche 16 & 52 vs. Baseline

In der Bimekizumab-Gruppe zeigte sich ein signifikanter Vorteil vs. Placebo. Die Veränderung des BASFI-Scores in Woche 16 im Vergleich zum Ausgangswert betrug:

– -2,2 vs. -1,1; $p < 0,001$

Die Besserung im BASFI-Score erhöhte sich weiter bis Woche 52 und betrug:

– -2,8 bzw. -2,8 bei Switch-Patienten

The minimum clinically important difference (MCID) for BASFI is one point (MCID >1)

8. Nächtliche Wirbelsäulenschmerzen in Woche 16 & 52

In der Bimekizumab-Gruppe zeigte sich ein signifikanter Vorteil vs. Placebo. Die nächtlichen Wirbelsäulenschmerzen reduzierten sich im Vergleich zum Ausgangswert:

– -3,3 vs. -1,9; $p < 0,001$

Die Verbesserungen blieben bis Woche 52 erhalten bzw. verbesserten sich weiter und betrugen:

– -4,1 bzw. -4,6 bei Switch-Patienten

9. Bewertung der krankheitsspezifischen Lebensqualität anhand des ASQoL in Woche 16 & 52

In der Bimekizumab-Gruppe zeigte sich ein signifikanter Vorteil vs. Placebo. Die Verbesserung im ASQoL in Woche 16 betrug:

– -4,9 vs. -3,2; $p < 0,001$

Die Veränderung im ASQoL-Score erhöhte sich weiter bis Woche 52 und betrug:

– -5,7 bzw. -5,6 bei Switch-Patienten

MCID for ASQoL: a 3 points change for both improvement and worsening (MCID >3)

10. Bewertung der Lebensqualität anhand des SF-36 PCS in Woche 16 & 52

In der Bimekizumab-Gruppe zeigte sich ein signifikanter Vorteil vs. Placebo. Die Verbesserung im SF-36 PCS in Woche 16 betrug:

– 9,3 vs. 5,9; $p < 0,001$

Die Veränderung im SF-36 PCS erhöhte sich weiter bis Woche 52 und betrug:

– 12,0 bzw. 12,3 bei Switch-Patienten

(MCID: Spannen: 2,57 bis 3,91 Punkte für Zusammenfassung der physischen Komponente (PCS) und 3,89 bis 6,05 Punkte für Zusammenfassung der mentalen Komponente (MCS).)

Weitere Endpunkte:

Verringerung der Entzündung

Die Entzündungszeichen wurden zu Baseline und in Woche 16 mittels MRT beurteilt und als Veränderung im SPARCC und im ASspiMRI-a für die Wirbelsäule gegenüber Baseline ausgedrückt. Eine Verringerung der Entzündungszeichen sowohl in den Iliosakralgelenken als auch in der Wirbelsäule wurde bei den mit Bimekizumab behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo beobachtet (Tabelle 5). Die Verringerung der Entzündung gemäss hs-CRP und gemäss MRT blieb bis Woche 52 erhalten.

Tabelle 4: Verringerung der Entzündung gemäss MRT in BE MOBILE 2²⁶

	BE MOBILE 2 (AS)	
	Placebo	BKZ 160 mg Q4W
SPARCC-Score		
Mittlere Veränderung in Woche 16 gegenüber Baseline ^{a)}	0,59 (N = 46)	-4,51 (N = 81)
Mittlere Veränderung in Woche 52 gegenüber Baseline ^{a)}		-4,67 (N = 78)
ASspiMRI-a-Score (in der Berlin Modifikation)		
Mittlere Veränderung in Woche 16 gegenüber Baseline ^{a)}	-0,34 (N = 46)	-2,23 (N = 81)
Mittlere Veränderung in Woche 52 gegenüber Baseline ^{a)}		-2,38 (N = 77)

Sicherheitsrelevante Aspekte

BE MOBILE 2: Der Prozentsatz der Studienteilnehmer, die den doppelblinden Behandlungszeitraum abschlossen, war in der Bimekizumab-Gruppe (96,4%) und der Placebo-Gruppe (98,2%) ähnlich.

Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden in der Bimekizumab-Gruppe häufiger gemeldet als in der Placebo-Gruppe (57,3 % gegenüber 50,2 %). Die Inzidenz schwerwiegender behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse war insgesamt niedrig und in der Bimekizumab-Gruppe (1,1 %) ähnlich hoch wie in der Placebo-Gruppe (0,8 %). Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden sowohl in der Bimekizumab - als auch in der Placebogruppe am häufigsten in der aufgrund Infektionen und Infektionskrankheiten gemeldet (30,4 % bzw. 23,6 %). Die Inzidenz von Nasopharyngitis war in der Bimekizumab-Gruppe höher als in der Placebogruppe (8,3 % bzw. 4,2 %). Die Rate der oralen Candidose war in der Bimekizumab-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe (3,7 % gegenüber 0 Teilnehmern). Die Häufigkeit von Uveitis und Infektionen der oberen Atemwege war in der Bimekizumab-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe geringer (0,6% vs. 3,4%)²⁷.

Studie 3

van der Heijde, Désirée; Gensler, Lianne S.; Deodhar, Atul; Baraliakos, Xenofon; Poddubnyy, Denis; Kivitz, Alan et al. (2020): Dual neutralisation of interleukin-17A and interleukin-17F with bimekizumab in patients with active ankylosing spondylitis: results from a 48-week phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. In: *Annals of the rheumatic diseases* 79 (5), S. 595–604. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-216980

Design

Die randomisierte, 48-wöchige Phase IIb, doppelblinde, placebokontrollierte, , dosisabhängige Parallelgruppen-Studie (BE AGILE) wurde an 74 Zentren in 10 Ländern in Europa und den USA durchgeführt.

Ein- und Ausschlusskriterien

²⁶ Swissmedic: Fachinformation für Humanarzneimittel.

²⁷ EMA EPAR: Bimzelx, INN-bimekizumab.

Einschlusskriterien:

- Alter mindestens 18 Jahren mit AS
- Aktive axSpA, definiert als BASDAI ≥ 4 und Wirbelsäulenschmerzen (BASDAI 2) ≥ 4 auf einer Skala von 0 bis 10
- Beginn der axSpA, die die ASAS-Klassifikationskriterien erfüllt, im Erwachsenenalter
- Entzündliche Rückenschmerzen seit > 3 Monaten vor dem Screening
- Alter beim Auftreten der Symptome < 45 Jahre
- Die Patienten mussten mindestens eine der folgenden Eigenschaften aufweisen: Unzureichendes Ansprechen auf \geq NSAR (definiert als fehlendes Ansprechen über ≥ 4 Wochen einer kontinuierlichen NSAID-Therapie oder fehlendes Ansprechen auf ≥ 2 NSAIDs in der maximal verträglichen Dosis über ≥ 4 Wochen) oder eine ≥ 1 NSAR-Intoleranz oder Kontraindikation.

Vorherige Behandlung mit bis zu einem TNF-Hemmer war erlaubt, der die wegen unzureichendem Ansprechen abgesetzt worden sein muss, Unverträglichkeit oder Verlust des Zugangs.

Population

Tabelle 5: Patient demographics and baseline disease characteristics (FAS)

	Placebo Q4W (n=60)	BKZ 16 mg Q4W (n=61)	BKZ 64 mg Q4W (n=61)	BKZ 160 mg Q4W (n=60)	BKZ 320 mg Q4W (n=61)	All patients (n=303)
Age, years, mean (SD)	39.7 (10.3)	43.3 (12.6)	40.4 (10.9)	42.4 (13.1)	45.0 (11.4)	42.2 (11.8)
Sex (male), n (%)	49 (81.7)	53 (86.9)	52 (85.2)	52 (86.7)	50 (82.0)	256 (84.5)
Caucasian, n (%)	60 (100)	58 (95.1)	60 (98.4)	59 (98.3)	61 (100)	298 (98.3)
HLA-B27 positive, n (%)	57 (95.0)	51 (83.6)	56 (91.8)	52 (86.7)	54 (88.5)	270 (89.1)
Time since onset of first symptoms, years, mean (SD)	14.1 (8.4)	16.2 (10.6)	12.4 (8.3)	14.8 (10.3)	15.3 (10.6)	14.6 (9.7)
Time since diagnosis, years, mean (SD)	6.6 (7.2)	8.0 (9.4)	7.3 (7.8)	8.8 (9.2)	8.8 (8.8)	7.9 (8.5)
ASDAS, mean (SD)	3.8 (0.9)	3.9 (0.7)	4.2 (0.8)	3.9 (0.8)	3.9 (0.7)	3.9 (0.8)
hs-CRP, mg/L, mean (SD)	17.6 (24.6)	15.2 (17.7)	23.5 (21.6)	20.5 (19.3)	18.4 (20.6)	19.0 (20.9)
BASDAI, mean (SD)	6.5 (1.4)	6.7 (1.4)	6.7 (1.3)	6.3 (1.3)	6.5 (1.6)	6.5 (1.4)
BASFI, mean (SD)	5.6 (2.0)	5.9 (1.7)	6.0 (1.8)	5.6 (2.2)	5.9 (2.0)	5.8 (2.0)
BASMI, mean (SD)	4.4 (1.6)	4.8 (1.7)	4.7 (1.7)	4.6 (1.8)	4.8 (1.8)	4.7 (1.7)
Spinal pain score, mean (SD)	7.0 (1.7)	7.2 (1.9)	7.4 (1.6)	6.6 (2.0)	7.3 (1.5)	7.1 (1.7)
PGADA, mean (SD)	7.0 (1.7)	7.1 (1.5)	7.3 (1.6)	6.5 (1.8)	7.1 (1.9)	7.0 (1.7)
Previous TNF inhibitor therapy, n (%)	7 (11.7)	8 (13.1)	7 (11.5)	7 (11.7)	5 (8.2)	34 (11.2)
Current NSAID therapy, n (%)						
1	51 (85.0)	53 (86.9)	50 (82.0)	54 (90.0)	56 (91.8)	264 (87.1)
2	2 (3.3)	3 (4.9)	1 (1.6)	1 (1.7)	1 (1.6)	8 (2.6)
Receiving csDMARDs, n (%)	13 (21.7)	9 (14.8)	18 (29.5)	18 (30.0)	21 (34.4)	79 (26.1)

ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BASMI, Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index; BKZ, bimekizumab; CRP, C reactive protein; csDMARD, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; HLA-B27, human leucocyte antigen-B27; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; PGADA, patient global assessment of disease activity; Q4W, every 4 weeks; TNF, tumour necrosis factor.

Stratifiziert wurde nach geografischer Region (Westeuropa, Osteuropa und Nordamerika) und früherer TNF-Hemmer-Exposition.

Intervention

Zunächst wurden die Patienten nach dem Zufallsprinzip 1:1:1:1:1 für die subkutane Verabreichung auf Bimekizumab 16 mg, 64 mg, 160 mg, 320 mg oder Placebo alle 4 Wochen randomisiert. Am Ende der Doppelblindstudie in Woche 12, nach allen Untersuchungen wurden die Patienten für die Dosisblindphase wie folgt neu zugeteilt: Patienten, die ursprünglich Placebo, Bimekizumab 16 mg oder 64 mg erhielten, wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um Bimekizumab 160 oder 320 mg alle 4 Wochen bis zur Woche 48 zu erhalten. Die Patienten in den Gruppen mit Bimekizumab 160 und 320 mg wurden bis Woche 48 nach demselben Schema behandelt.

Primärer Endpunkt

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Prozentsatz der Patienten mit einem Ansprechen auf die Bewertung der internationalen Gesellschaft für Spondyloarthritis (ASAS40) Ansprechen in Woche 12, definiert nach dem ASAS Handbuch.

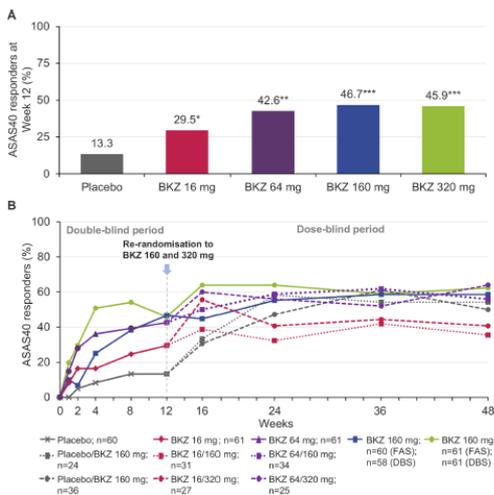


Abbildung 9: (A) ASAS40 response at week 12 (primary efficacy end point; FAS, NRI). *P value vs placebo calculated from a logistic regression model including fixed effects for treatment, geographic region and prior TNF inhibitor exposure; *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001. (B) ASAS40 responses over 48 weeks; FAS, NRI (weeks 0–12); DBS, NRI (weeks 12–48).

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt (ASAS40) in Woche 12 wurde in signifikant mehr Patienten in allen mit Bimekizumab behandelten Gruppen im Vergleich zu Placebo erreicht:
 16 mg: 29,5%, OR vs. Placebo 2,6 (95% CI :1,0 bis 6,5)
 64 mg: 42,6%, OR 4,5 vs. Placebo (95% CI: 1,8 bis 10,9)
 160 mg: 46,7 %, OR 5,5 vs. Placebo (95 % KI: 2,3 bis 13,5)
 320 mg: 45.9%, OR 5,3 vs. Placebo (95% CI: 2,2 bis 12,9)
 Placebo 13,3%;

Signifikanz aller Vergleiche p<0,05

Tabelle 6: ASAS40 up to 48 weeks of bimekizumab treatment (NRI)

n (%)		Placebo →		BKZ 16 mg →		BKZ 64 mg →		BKZ 160 mg (n=58)	BKZ 320 mg (n=61)
		BKZ 160 mg (n=24)	BKZ 320 mg (n=36)	BKZ 160 mg (n=31)	BKZ 320 mg (n=27)	BKZ 160 mg (n=34)	BKZ 320 mg (n=25)		
ASAS40*	Baseline	–	–	–	–	–	–	–	–
	Week 12	5 (20.8)	3 (8.3)	12 (38.7)	6 (22.2)	16 (47.1)	10 (40.0)	28 (48.3)	28 (45.9)
	Week 48	13 (54.2)	18 (50.0)	11 (35.5)	11 (40.7)	19 (55.9)	16 (64.0)	34 (58.6)	38 (62.3)

Sekundäre Endpunkte

Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren folgende Punkte in Woche 12:

- ASAS20 response
- ASAS5/6 response
- BASDAI
- BASFI
- ASDAS

Tabelle 7: Primary and secondary efficacy endpoints (week 12; FAS, NRI/MI)

	Placebo Q4W (n=60)	BKZ 16 mg Q4W (n=61)	BKZ 64 mg Q4W (n=61)	BKZ 160 mg Q4W (n=60)	BKZ 320 mg Q4W (n=61)
ASAS40*, n (%)					
Week 12	8 (13.3)	18 (29.5)	26 (42.6)	28 (46.7)	28 (45.9)
ASAS20*, n (%)					
Week 12	17 (28.3)	25 (41.0)	38 (62.3)	35 (58.3)	44 (72.1)
ASAS5/6*, n (%)					
Week 12	4 (6.7)	18 (29.5)	30 (49.2)	32 (53.3)	33 (54.1)
BASDAI†, mean (SD)					
Baseline	6.5 (1.4)	6.7 (1.4)	6.7 (1.3)	6.3 (1.3)	6.5 (1.6)
Week 12	5.5 (2.2)	5.0 (2.1)	3.9 (2.1)	3.8 (2.0)	3.7 (2.1)
Change from baseline	-1.0 (1.7)	-1.7 (2.3)	data-fill="true"-2.7 (2.2)	-2.5 (1.8)	-2.9 (2.2)
BASFI, mean (SD),					
Baseline	5.6 (2.0)	5.9 (1.7)	6.0 (1.8)	5.6 (2.2)	5.9 (2.0)
Week 12	5.0 (2.4)	4.6 (2.4)	4.1 (2.3)	3.9 (2.2)	3.7 (2.5)
Change from baseline	-0.6 (1.9)	-1.4 (2.2)	-1.9 (2.4)	-1.7 (1.8)	-2.2 (2.0)
ASDAS†, mean (SD),					
Baseline	3.8 (0.9)	3.9 (0.7)	4.2 (0.8)	3.9 (0.8)	3.9 (0.7)
Week 12	3.5 (1.1)	3.0 (0.9)	2.5 (0.9)	2.5 (1.0)	2.4 (0.9)
Change from baseline	-0.4 (0.7)	-0.9 (1.0)	-1.7 (1.1)	-1.4 (0.9)	-1.5 (0.9)

*NRI.

†MI.

ASAS, Assessment of SpondyloArthritis International Society; ASDAS, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; BKZ, bimekizumab; FAS, full analysis set; MI, multiple imputation; NRI, non-responder imputation; Q4W, every 4 weeks.

In Woche 12 erreichte ein höherer Anteil der Patienten in den mit Bimekizumab behandelten Gruppen die ASAS20 und ASAS5/6 im Vergleich zu Placebo. Ausserdem verringerten sich BASDAI, BASFI und ASDAS gegenüber dem Ausgangswert in den mit Bimekizumab behandelten Gruppen mehr im Vergleich zu Placebo.

ASAS 20:

Woche 12: Placebo 17%; Bimekizumab: 16 mg 29.5%, 64 mg 38%, 160 mg 35%; 320 mg 44%

ASAS5/6:

Woche 12: Placebo 4%; Bimekizumab: 16 mg 18%, 64 mg 30%, 160 mg 32%; 320 mg 33%

ASDAS:

Woche 12: Placebo: -0.4; Bimekizumab: 16 mg: -0.9; 64 mg: -1.7; 160 mg: -1.4; 320 mg: -1.5

Ausgewählte Grenzwerte für Verbesserungswerte waren: eine Veränderung $\geq 1,1$ Einheiten für "klinisch wichtige Verbesserung" und eine Veränderung $\geq 2,0$ Einheiten für "wesentliche Verbesserung"

BAFSI:

Woche 12: Placebo: -0,6; Bimekizumab: 16 mg: -1.4; 64 mg: -1.9; 160 mg: -1.7; 320 mg: -2.2

The minimum clinically important difference (MCID) for BASFI is one point (MCID >1)

BASDAI:

Woche 12: Placebo: -1.0; Bimekizumab: 16 mg: -1.7; 64 mg: -2.7; 160 mg: -2,5; 320 mg: -2.9

Eine Veränderung von über 2 Punkten wird als klinisch relevant betrachtet. (MCID>2)

Sicherheitsrelevante Aspekte

Während des Doppelblindperiode traten bei 37,9% (92/243) der mit Bimekizumab behandelten Patienten gegenüber 43,3 % (26/60) der Patienten, die Placebo erhielten behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse auf. Insgesamt berichteten bis zur Woche 48 77,6 % (235/303) der Patienten über behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse während der Behandlung mit Bimekizumab. Die meisten waren leicht oder mässig schwerwiegend. Während der Doppelblindstudie wurden von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen bei 1,2% (3/243) der mit Bimekizumab behandelten Patienten und 3,3 % (2/60) der Patienten, die Placebo erhielten, berichtet. Bei 13 von 303 (4,3 %) Patienten, die Bimekizumab erhielten, traten während der 48-wöchigen Studiendauer schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse führten bei 2.5% (6/243) der Bimekizumab Patienten und bei 1.7% (1/60) der Placebo Patienten und insgesamt bei 6.6% (20/303) der Patienten zum Abbrechen der Studie.

Weitere Studie BE AGILE 2

Eine einarmige OLE-Studie der Phase 2, BE AGILE 2, wurde vom Sponsor als unterstützende Evidenz vorgelegt. Patienten, die in die BE AGILE-Studie eingeschlossen waren und diese abgeschlossen hatten, wurden in die BE AGILE 2 übernommen (n= 255), die in europäischen Ländern und den USA durchgeführt wurde. Alle Patienten in der BE AGILE 2 erhielten alle vier Wochen 160 mg Bimekizumab für bis zu 204 Wochen, d. h. eine mögliche Gesamtexposition von 252 Wochen für diejenigen, die Bimekizumab in der Hauptstudie BE AGILE erhalten hatten.

Resultate: Das Ansprechen auf ASAS40 hielt bei BE AGILE 2 bis zur Woche 208 an. Der mittlere BASDAI-Score verringerte sich gegenüber dem Ausgangswert und blieb bis Woche 208 erhalten.

Auch der mittlere ASQoL-Wert sank vom Ausgangswert und blieb bis Woche 208 erhalten.

Sicherheit: Insgesamt 237 (92,9 %) der Studienteilnehmer meldeten während der BE AGILE 2-Studie ein unerwünschtes Ereignis, das durch die Behandlung ausgelöst wurde. Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Ereignisse waren Nasopharyngitis (18 %), Infektionen der oberen Atemwege und Coronavirus-Infektionen (jeweils 12,9 %) sowie Bronchitis (8,6 %).

CADTH ²⁸:

A lack of a control group, open-label design, and selective patient population are the major limitations of BE AGILE 2 extension study. Open-label design without comparator arm could overestimate results

²⁸ CADTH: Bimzelx CADTH Recommendation. Online verfügbar unter <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2024/SR0809%20Bimzelx%20Draft%20CADTH%20Recommendation.pdf>, zuletzt geprüft am 25.07.2024.

for efficacy outcomes, especially the patient-reported outcomes. Moreover, a risk of selection bias was noted for BE AGILE 2 since patients who have responded to bimekizumab and tolerated side effects are more likely to continue the extension period.

Medizinische Leitlinien

S3 Leitlinie²⁹: Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew Frühformen. Die Leitlinie ist nur gültig bis 08.11.2023 und ist momentan in Überarbeitung.

Patienten, die unter der Standardtherapie mit NSAR keine ausreichende Reduktion der entzündlichen Krankheitsaktivität erreichen, können Biologika verschrieben bekommen. Eine Empfehlung, ob mit einem TNF-Inhibitor oder mit einem IL-17-Inhibitor begonnen werden soll, kann aufgrund der Studiendaten zur Wirksamkeit auf das Achsenskelett und Sicherheit nicht gegeben werden. Für TNF-Inhibitoren bestehen längere Erfahrungen in der klinischen Anwendung.

ASAS-EULAR (Update 2022)³⁰:

Die aktuelle ASAS-EULAR Guideline (Update 2022) gliedert sich in fünf übergreifende Grundsätze und 15 Empfehlungen für das Management von nr-axSpA und r-axSpA.

Grundätze

1. *Die axSpA ist eine potenziell schwerwiegende Erkrankung mit unterschiedlichen Erscheinungsformen, die in der Regel eine multidisziplinäre, vom Rheumatologen koordinierte Behandlung erfordert.*
2. *Das vorrangige Ziel bei der Behandlung von Patienten mit axSpA ist die Maximierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Kontrolle der Symptome und der Entzündung, die Verhinderung einer fortschreitenden strukturellen Schädigung und die Erhaltung/Normalisierung der Funktion und von sozialen Interaktionen.*
3. *Die optimale Behandlung von Patienten mit axSpA erfordert eine Kombination aus nicht-pharmakologischen und pharmakologischen Behandlungsmodalitäten.*
4. *Die Behandlung der axSpA sollte auf die bestmögliche Versorgung abzielen und muss auf einer gemeinsamen Entscheidung zwischen dem Patienten und dem Rheumatologen beruhen.*
5. *Die axSpA verursacht hohe individuelle, medizinische und gesellschaftliche Kosten, die bei der Behandlung durch den behandelnden Rheumatologen berücksichtigt werden sollten.*

Empfehlungen

- *Die Empfehlungen 1-5 befassen sich mit Behandlungszielen und -überwachung, dem nicht-pharmakologischen Management und NSAR als Therapie ersten Wahl.*
- *Die Empfehlungen 6-8 befassen sich mit Analgetika und raten von der Langzeitanwendung von Glukokortikoiden und konventionellen synthetischen DMARDs bei der rein axialen Beteiligung ab.*
- *In Empfehlung 9 wird die Indikation für biologische DMARDs (TNFi, IL-17i und tsDMARDs) beschrieben für Patienten, die einen Krankheitsaktivitätsscore $\geq 2,1$ bei r-axSpA haben, auf ≥ 2 NSAR nicht angesprochen haben und entweder ein erhöhtes C-reaktives Protein, eine MRT-Entzündung der Iliosakralgelenke oder eine röntgenologische Iliosakralitis aufweisen. Die derzeitige Praxis sieht vor, mit einem TNFi- oder IL-17i zu beginnen.*
- *Empfehlung 10 befasst sich mit extramuskulären Manifestationen, wobei monoklonale TNFi bei rezidivierender Uveitis oder entzündlichen Darmerkrankungen und IL-17i bei schwerer Psoriasis bevorzugt werden.*
- *Empfehlung 11 sagt, dass bei einem Therapieversagen die Diagnose neu bewertet und das Vorhandensein von Komorbiditäten berücksichtigt werden sollte. Wenn sich eine aktive axSpA bestätigt, wird der Wechsel zu einem anderen b/tsDMARD empfohlen (Empfehlung 12). Ein Tapering wird eher bei Patienten in anhaltender Remission erwogen (Empfehlung 13). Die Empfehlungen 14 & 15 befassen sich mit Operationen und Wirbelsäulenfrakturen.*

²⁹ S3: Axiale-Spondyloarthritis-Morbus-Bechterew-Fruehformen-2019-10-abgelaufen. Online verfügbar unter https://register.awmf.org/assets/guidelines/060-0031_S3_Axiale-Spondyloarthritis-Morbus-Bechterew-Fruehformen-2019-10-abgelaufen.pdf, zuletzt geprüft am 25.07.2024.

³⁰ Ramiro, Sofia; Nikiphorou, Elena; Sepriano, Alexandre; Ortolan, Augusta; Webers, Casper; Baraliakos, Xenofon et al. (2023): ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. In: *Annals of the rheumatic diseases* 82 (1), S. 19–34. DOI: 10.1136/ard-2022-223296.

Zum Zeitpunkt des Updates waren die Phase III-Studienergebnisse vom Bimekizumab noch nicht verfügbar.

In the second part of the recommendation, the focus is placed on current practice, which is to start a TNFi or an IL-17i. This recommendation reflects the longer experience with the use of these drugs, with a larger evidence base, use in patients with multimorbidity (frequently excluded from randomized controlled trials (RCTs)) and more knowledge about drug safety. This decision is analogous to the previous recommendations, in which 'cur-rent practice' at that time was to start with a TNFi, for the exact same reasons, while IL-17i were already available. In addition, as only IL-17A inhibitors have so far been approved, reference to IL-17i is limited to IL-17Ai. Dual inhibition of IL-17A and IL-17F with bimekizumab has been tested in a phase II trial, but more information is needed about its efficacy and safety profile before it can be taken into consideration³¹

ACR (American College of Rheumatology) Guidelines (Update 2019): Die aktuelle amerikanische Leitlinie wurde im Jahr 2019 publiziert. Sie unterscheidet sich demzufolge von der A-SUS-EULAR Guideline, da nicht die aktuelle Evidenz berücksichtigt ist. Die ACR Guideline bevorzugt immer noch TNFi als erstes Biologikum gegenüber Secukinumab oder Ixekizumab (siehe kursiver Text oberhalb). Secukinumab oder Ixekizumab werden als Zweitlinien-Biologika gegenüber der Verwendung eines zweiten TNFi bei Patienten, die primär nicht auf den ersten TNFi ansprechen, empfohlen. TNFi, Secukinumab und Ixekizumab werden gegenüber Tofacitinib bevorzugt.

Tabelle 8: Summary of the main recommendations for the treatment of patients with A, active ankylosing spondylitis and B, stable ankylosing spondylitis.³²

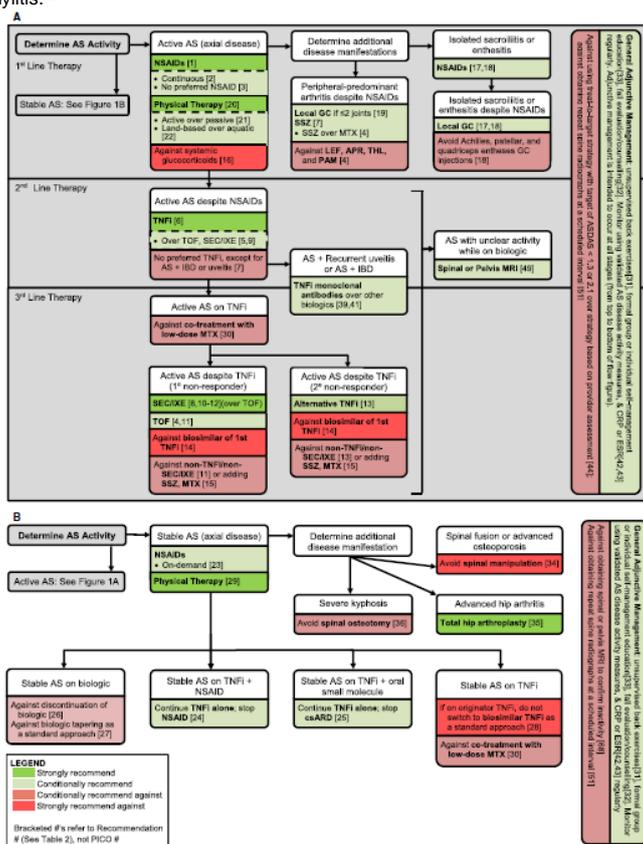


Figure 1. Summary of the main recommendations for the treatment of patients with A, active ankylosing spondylitis and B, stable ankylosing spondylitis. AS = ankylosing spondylitis; NSAIDs = nonsteroidal antiinflammatory drugs; GC = glucocorticoid; SSZ = sulfasalazine; MTX = methotrexate; LEF = leflunomide; APR = apremilast; THL = thalidomide; PAM = pamidronate; TNFi = tumor necrosis factor inhibitor; TOP = tofacitinib; SEC = secukinumab; IXE = ixekizumab; IBD = inflammatory bowel disease; csARD = conventional synthetic antirheumatic drugs; ESR = erythrocyte sedimentation rate; CRP = C-reactive protein level; ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; MRI = magnetic resonance imaging; PICO = population, intervention, comparison, and outcomes.

³¹ Ramiro, Sofia; Nikiphorou, Elena; Sepriano, Alexandre; Ortolan, Augusta; Webers, Casper; Baraliakos, Xenofon et al. (2023): ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. In: *Annals of the rheumatic diseases* 82 (1), S. 19–34. DOI: 10.1136/ard-2022-223296.

³² Ward, Michael M.; Deodhar, Atul; Gensler, Lianne S.; Dubreuil, Maureen; Yu, David; Khan, Muhammad Asim et al. (2019): 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. In: *Arthritis care & research* 71 (10), S. 1285–1299. DOI: 10.1002/acr.24025.

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Dem BAG sind keine direkten Vergleichsstudien von Bimekizumab in der Indikation r- axSpA bekannt.

Indirekte Vergleichsstudien mit IL-17i und TNFi:

*Comparative efficacy and safety of bimekizumab in axial spondyloarthritis: a systematic literature review and network meta-analysis*³³

Abstract:

Objectives: To compare the efficacy and safety of bimekizumab 160mg every 4 weeks, a selective inhibitor of IL-17F and IL-17A, with those of biologic/targeted synthetic DMARDs (b/tsDMARDs) in non-radiographic axial SpA (nr-axSpA) and AS.

Methods: A systematic literature review identified randomized controlled trials until January 2023 for inclusion in Bayesian network metaanalyses (NMAs), including three b/tsDMARDs exposure networks: predominantly-naive, naive, and experienced. Outcomes were Assessment of Spondyloarthritis international Society (ASAS)20, ASAS40 and ASAS partial remission (PR) response rates at 12–16 weeks.

A safety NMA investigated discontinuations due to any reason and serious adverse events at 12–16 weeks.

Results: The NMA included 36 trials. The predominantly-naive network provided the most comprehensive results. In the predominantly-naive nraxSpA analysis, bimekizumab had significantly higher ASAS20 response rates vs secukinumab 150mg [with loading dose (LD)/without LD], and comparable response rates vs other active comparators. In the predominantly-naive AS analysis, bimekizumab had significantly higher ASAS40 response rates vs secukinumab 150mg (without LD), significantly higher ASAS-PR response rates vs secukinumab 150mg (with LD) and comparable response rates vs other active comparators. Bimekizumab demonstrated similar safety to that of other b/tsDMARDs.

Conclusion: Across ASAS outcomes, bimekizumab was comparable with most b/tsDMARDs, including ixekizumab, TNF inhibitors and upadacitinib, and achieved higher response rates vs secukinumab for some ASAS outcomes in predominantly b/tsDMARD-naive nr-axSpA and AS patients at 12–16 weeks. In a pooled axSpA network, bimekizumab demonstrated comparable safety vs other b/tsDMARDs.

*A Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Efficacy of Bimekizumab and Ixekizumab at 52 Weeks for the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis*³⁴

Conclusion:

Patients with r-axSpA treated with bimekizumab 160 mg Q4W may have a significantly greater likelihood of long-term response in ASAS and BASDAI outcomes versus ixekizumab 80 mg Q4W at Week 52, but analyses were limited by poor overlap in trial populations and potential bias from unreported effect modifiers and prognostic factors.

*A Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Efficacy of Bimekizumab and Secukinumab at 52 Weeks for the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis*³⁵

Conclusion:

Patients with r-axSpA treated with bimekizumab 160 mg Q4W may have a significantly greater likelihood of long-term ASAS40 and BASDAI responses versus secukinumab 150 mg at Week 52, and similar likelihood of achieving ASAS20 and ASAS40 versus the escalated secukinumab 300 mg dose (with intravenous loading).

³³ Deodhar, Atul; Machado, Pedro M.; Mørup, Michael; Taieb, Vanessa; Willems, Damon; Orme, Michelle et al. (2024): Comparative efficacy and safety of bimekizumab in axial spondyloarthritis: a systematic literature review and network meta-analysis. In: *Rheumatology (Oxford, England)* 63 (5), S. 1195–1205. DOI: 10.1093/rheumatology/kead598.

³⁴ Thom H et al: A Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Efficacy of Bimekizumab and Ixekizumab at 52 Weeks for the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis. In: *Rheumatol* 2023.

³⁵ Marksymowych W et al: Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Efficacy of Bimekizumab and Secukinumab at 52 Weeks for the Treatment of Radiographic Axial Spondyloarthritis. In: *presentet at ISPOR Europe* 2023.

CADTH ³⁶:

Results of the sponsor's NMA did not show consistent differences between bimekizumab and comparators in the networks for efficacy or harms outcomes. While differences were reported in a small number of comparisons in some populations, these were associated with wide 95% CIs for many of the comparisons, indicating imprecision of the results

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Wirksamkeitsdaten zeigen eine Überlegenheit von Bimekizumab 16, 64, 160 und 320 mg alle 4 Wochen bis Woche 12 versus Placebo. Nach Wechsel von Placebo auf Bimekizumab zeigt sich auch dort eine schnelle Verbesserung. Langzeitdaten bis ca. 52 Wochen deuten auf ein Aufrechterhalten der Wirksamkeit hin. Verbesserungen in BASDAI, BASFI, SF-36 und ASQoL sind klinisch relevant. Die am häufigsten berichteten UAW unter Bimekizumab beinhalten Nasopharyngitis, orale Candidose und Infektionen der oberen Atemwege. Die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Bimekizumab bis zu einer Behandlungsdauer von zwei Jahren wurde im Rahmen der offenen Verlängerungsstudie BE MOVING untersucht. Einen direkten Vergleich mit Therapiealternativen wurde nicht durchgeführt, deshalb ist die Wirksamkeit und Sicherheit von BIMZELX im Vergleich zu aktuellen Therapien nicht beurteilbar.

Sicherheit

Siehe Abschnitt Sicherheitsrelevante Aspekte bei Studie 1&2 und 3. Bimekizumab wurde bei Patienten mit r-axSpA im Allgemeinen gut vertragen und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Die Studienabbruchrate war in allen Studien gering.

Insgesamt wurden 4821 Patienten in verblindeten und unverblindeten klinischen Studien zu Plaque-Psoriasis, Psoriasis-Arthritis und axialer Spondyloarthritis (nr-axSpA und AS) mit Bimekizumab behandelt; dies entspricht einer Exposition von 8733,0 Patientenjahren. Davon waren mehr als 3900 Patienten mindestens ein Jahr lang Bimekizumab exponiert. Insgesamt ist das Sicherheitsprofil von Bimekizumab über alle Indikationen hinweg konsistent.

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Wirkungen waren Infektionen der oberen Atemwege (14.5%, 14.6% bzw. 16.3% bei Plaque Psoriasis [PSO], Psoriasis-Arthritis [PsA] bzw. axSpA) und orale Candidose (7,3 %, 2,3 % bzw. 3,7 % bei PSO, PsA bzw. axSpA).

Tabelle 9: Liste der Nebenwirkungen in klinischen Studien

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektionen der oberen Atemwege
	Häufig	Orale Candidose, Tinea-Infektionen, Infektionen des Ohrs, Herpes-simplex-Infektionen, oropharyngeale Candidose, Gastroenteritis, Follikulitis, Vulvovaginale Candidose
	Gelegentlich	Konjunktivitis, Schleimhaut- und kutane Candidose (einschliesslich ösophageale Candidose)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Neutropenie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Entzündliche Darmerkrankung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Dermatitis und Ekzem, Akne, Ausschlag
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle ^a , Müdigkeit

^a Umfasst: Erythem, Reaktionen, Ödeme, Schmerzen und Schwellungen an der Injektionsstelle.

Beurteilung BAG:

Auf Grundlage der aktuellen Datenlage kann BIMZELX als wirksam in der Indikation r-axSpA betrachtet werden, da es im Vergleich zu Placebo signifikante Vorteile zeigt. Allerdings ist zu beachten, dass es derzeit keine Studien gibt, die BIMZELX direkt mit anderen etablierten Behandlungsoptionen in der Indikation vergleichen. Solche Head-to-Head-Studien sind jedoch wichtig, um die relative Wirksamkeit, Sicherheit und das Nutzen-Risiko-Profil von BIMZELX im Vergleich zu anderen Therapiemöglichkeiten einschätzen zu können.

³⁶ CADTH: Bimzels CADTH Recommendation. Online verfügbar unter <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2024/SR0809%20Bimzels%20Draft%20CADTH%20Recommendation.pdf>, zuletzt geprüft am 25.07.2024.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Die empfohlene Dosis für erwachsene Patienten mit r-axSpA beträgt 160 mg (verabreicht als 1 subkutane Injektion) alle 4 Wochen. Bei Patienten, bei denen sich nach 16 Behandlungswochen keine Besserung zeigt, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.³⁷

Es stehen Packungen mit je 2 Fertigspritzen oder Fertigen zu 160 mg zur Verfügung. 2 zusätzliche Packungen für 1 Monat Behandlung werden speziell für die AxSpA- und die PSA-Indikation eingeführt: 1x160 mg Fertigspritze, 1x160 mg Fertigen³⁸

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA³⁹

Overall, bimekizumab has a positive effect in the treatment of nr-axSpA and AS with benefits that outweigh the risks.

Extension of indication to include treatment of adults with active axial spondyloarthritis (axSpA), including non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA) and ankylosing spondylitis (AS, radiographic axial spondyloarthritis), based on results from two interventional and controlled phase III clinical studies: AS0010 (BE MOBILE 1) and AS0011 (BE MOBILE 2), which provide evidence of the efficacy and safety of bimekizumab in axSpA (nr-axSpA and AS), both compared to placebo treatment. Studies have shown that Bimzelx is an effective treatment for patients with moderate to severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. The positive effects of the medicine were maintained with continued use for up to one year. The side effects were in line with other similar medicines, with the most important side effect being nose and throat infections, as well as candidiasis (a yeast [fungal] infection) in the mouth or throat.

The European Medicines Agency therefore decided that Bimzelx's benefits are greater than its risks, and it can be authorized for use in the EU

FDA

Von der FDA gibt es keine Assessment Reports für Indikationserweiterungen

Beurteilung durch ausländische Institute

IQWiG und G-BA⁴⁰ (21.12.2023):

Aufgrund fehlender direkter Vergleichsstudien hat der G-BA keinen Zusatznutzen von BIMZELX gegenüber der zweckmässigen Vergleichstherapie als belegt erachtet.

«Bei der im Dossier vorgelegten Studie BE MOBILE 2 handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie, welche Bimekizumab gegenüber Placebo bei der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver ankylosierender Spondylitis vergleicht. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier wird diese Studie aufgrund des fehlenden Vergleichs mit der zweckmässigen Vergleichstherapie nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.» ... «Ein Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber der zweckmässigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.»

NICE⁴¹ (11.10.2023):

1. Bimekizumab is recommended as an option in adults for treating active ankylosing spondylitis (AS) when conventional therapy has not worked well enough or is not tolerated, or active non-radiographic axial spondyloarthritis (nr-axSpA) with objective signs of inflammation (shown by elevated C-reactive

³⁷ Swissmedic: Fachinformation für Humanarzneimittel.

³⁸ ZulassungsinhaberIn: Anhang 03 i Key Facts Bimzelx SPA.

³⁹ EMA EPAR: Bimzelx, INN-bimekizumab.

⁴⁰ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): A23-61 - Bimekizumab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0. Online verfügbar unter https://www.iqwig.de/download/a23-61_bimekizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_1-0.pdf, zuletzt geprüft am 25.07.2024.

⁴¹ National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2023): Bimekizumab for treating axial spondyloarthritis. Online verfügbar unter <https://www.nice.org.uk/guidance/TA918/chapter/1-Recommendations>, zuletzt geprüft am 25.07.2024.

protein or MRI) when non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), have not worked well enough or are not tolerated. It is recommended only if:

- tumour necrosis factor (TNF)-alpha inhibitors are not suitable or do not control the condition well enough, and
- the company provides it according to the commercial arrangement.

1.2 Assess response to bimekizumab after 16 weeks of treatment. Continue treatment only if there is clear evidence of response, defined as:

- a reduction in the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) score to 50% of the pre-treatment value or by 2 or more units, and
- a reduction in the spinal pain visual analogue scale (VAS) by 2 cm or more.

1.3 Take into account any communication difficulties, or physical, psychological, sensory or learning disabilities that could affect responses to the BASDAI and spinal pain VAS questionnaires, and make any appropriate adjustments.

1.4 If people with the condition and their clinicians consider bimekizumab to be 1 of a range of suitable treatments (including ixekizumab and secukinumab), after discussing the advantages and disadvantages of all the options, use the least expensive. Take account of administration costs, dosage, price per dose and commercial arrangements.

1.5 This recommendation is not intended to affect treatment with bimekizumab that was started in the NHS before this guidance was published. People having treatment outside this recommendation may continue without change to the funding arrangements in place for them before this guidance was published, until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.

Why these recommendations were made

Usual treatment for AS and nr-axSpA is TNF-alpha inhibitors. People may have 1 or more TNF-alpha inhibitors before being offered secukinumab or ixekizumab. Bimekizumab works in a similar way to these 2 treatments and would be offered to the same population.

Clinical trial evidence shows that bimekizumab is more effective than placebo. Bimekizumab has not been compared directly with secukinumab and ixekizumab. But the results of an indirect comparison suggest that it is as effective as secukinumab and ixekizumab.

SMC⁴² (10.11.2023):

bimekizumab (Bimzelx®) is accepted for use within NHSScotland.

Indication under review: axial spondyloarthritis

- For the treatment of adults with active non-radiographic axial spondyloarthritis with objective signs of inflammation as indicated by elevated C-reactive protein (CRP) and/or magnetic resonance imaging (MRI) who have responded inadequately or are intolerant to non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).
- For the treatment of adults with active ankylosing spondylitis who have responded inadequately or are intolerant to conventional therapy.

Bimekizumab offers an additional treatment choice in the therapeutic class of immunosuppressants for this indication.

HAS⁴³ (29.04.2024):

Avis favorable au remboursement dans :

- « Traitement de la spondyloarthrite axiale non radiographique active, associée à des signes objectifs d'inflammation se traduisant par un taux de protéine C réactive (CRP) élevé et/ou des signes visibles

⁴² SMC (2023): bimekizumab-bimzelx-abb-final-nov-2023-for-website. Online verfügbar unter <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7988/bimekizumab-bimzelx-abb-final-nov-2023-for-website.pdf>, zuletzt geprüft am 25.07.2024.

⁴³ HAS: AVIS SUR LES MEDICAMENTS BIMZELX 160 mg, 2024. Online verfügbar unter https://www.has-sante.fr/jcms/p_3505850/fr/bimzelx-bimekizumab-spondyloarthrite-axiale, zuletzt geprüft am 25.07.2024.

à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), chez des adultes qui ont obtenu une réponse inadéquate ou sont intolérants aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) »,

- « Traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez des adultes qui ont obtenu une réponse inadéquate ou sont intolérants au traitement conventionnel ».

Spondyloarthritis axiale non-radiographique et Spondylarthrite ankylosante

Compte tenu :

- De la démonstration d'une supériorité par rapport au placebo,
- Mais de l'absence de supériorité démontrée en termes d'efficacité par rapport aux anti-TNF, et du recul plus important avec ces médicaments ;

La Commission de la transparence considère que la place du bimekizumab dans la prise en charge de la spondyloarthritis axiale non-radiographique se situe principalement après échec des anti-TNF, soit en 3ème ligne et plus de traitement.

En l'absence de comparaison robuste de BIMZELX (bimekizumab) aux autres options thérapeutiques disponibles après échec d'au moins un anti-TNF (autres anti-IL, anti-JAK) sa place par rapport à ces médicaments ne peut être précisée. Le choix du traitement doit prendre en compte le profil clinique du patient (manifestation extra-articulaire...) et ses préférences.

Quelle que soit l'indication concernée, compte tenu du risque potentiel rare mais grave de réactions systémiques à l'injection incluant des réactions anaphylactiques avec le bimekizumab sous-cutané mais aussi avec les autres traitements de fond biologiques, la Commission de la Transparence conseille que la 1ère injection sous-cutanée de ce médicament soit réalisée dans une structure de soins adaptée.

TLV⁴⁴ (09.2023):

Bimekizumab hat sich in klinischen Studien als statistisch signifikant besser erwiesen als Placebo in Bezug auf mehrere relevanten Endpunkte im Zusammenhang mit der Verbesserung und dem Verschwinden des psoriatischen Hautausschlags. Die Behandlung mit Bimekizumab führte bei Psoriasis-Arthritis und axialer Spondyloarthritis zu einer signifikanten Verringerung der Krankheitsaktivität im Vergleich zu Placebo

CADTH⁴⁵:

The CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recommends that bimekizumab be reimbursed for the treatment of adult patients with active ankylosing spondylitis (AS) who have responded inadequately or are intolerant to conventional therapy only if the conditions listed below are met.

Submitted results	<ul style="list-style-type: none"> • In the sequential analysis, 3 comparators (conventional care, tofacitinib, and etanercept) were on the cost-effectiveness frontier. • Bimekizumab was dominated (more costs and fewer QALYs) by tofacitinib, etanercept, adalimumab, infliximab, upadacitinib, golimumab and certolizumab pegol.
Key limitations	<ul style="list-style-type: none"> • The efficacy and safety of bimekizumab relative to other biologic DMARDs for the treatment of active AS is uncertain owing to a lack of head-to-head trials and limitations with the sponsor's NMAs. Indirect evidence submitted by the sponsor did not show clear differences in the efficacy or safety of bimekizumab compared to other currently available treatments for active AS. Findings were inconsistent in the NMA and confidence intervals were wide.
CADTH reanalysis results	<ul style="list-style-type: none"> • There is insufficient clinical evidence to justify a price premium for bimekizumab relative to currently available treatments for active AS.

Das BAG hat keine Daten bei NCPE und EuNetHa gefunden

Expertengutachten

Es wurden zwei Expertengutachten eingereicht.

Zusammengefasst:

⁴⁴ TLV: Bimzelx ingår fortsatt i läkemedelsförmånerna med förändrad förmånsbegränsning 2023. Online verfügbar unter Bimzelx ingår fortsatt i läkemedelsförmånerna med förändrad förmånsbegränsning (tlv.se), zuletzt geprüft am 25.07.2024.

⁴⁵ CADTH: Bimzelx CADTH Recommendation. Online verfügbar unter <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2024/SR0809%20Bimzelx%20Draft%20CADTH%20Recommendation.pdf>, zuletzt geprüft am 25.07.2024.

Die Daten aus den Zulassungsstudien stimmen zuversichtlich, dass eine Erstlinienbehandlung eine sehr gute Wirkung in der nicht-radiologischen und radiologischen axSpa, und möglicherweise den bisherigen Wirkprinzipien überlegenes Ergebnis erzielen könnte (Baraliakos X et al. Ann Rheum Dis 2024;83:199). Dies mit der Einschränkung, dass keine direkten Vergleichsstudien publiziert sind. Zudem besteht gemäss den Daten aus den Registrierungsstudien bei der Anwendung nach Versagen der anderen Wirkklassen eine gute Aussicht auf eine signifikante Wirkung. Die Registrierungsstudien zeigen neben der klinischen Wirkung gemessen mit dem BASDAI und dem ASDAS auch eine Reduktion des objektiven Entzündungszeichens CRP und der im MRI sichtbaren, aktiven Entzündungen des Achsenskeletts. Unter Berücksichtigung dieser Überlegungen sehe ich einen signifikanten Mehrwert durch die Zulassung des Bimekizumab der Indikation ankylosierende Spondylitis/ axSpa für die Behandlung der Symptome und Zeichen, und für Verhinderung der Gewebsschäden an Gelenken und Achsenskelett, wie auch an Augen, Herz-Kreislauf-System, Lungen und Nieren durch unkontrollierte Entzündung.

Zusammengefasst:

Es wird hervorgehoben, dass in den vergangenen Jahren moderne Therapien mit unterschiedlichen Wirkmechanismen verfügbar wurden. Dies ist für die Behandlung von chronischen Erkrankungen sehr wichtig, da die verschiedenen Moleküle nicht universell wirken und bei chronischen Krankheiten oft ein sekundärer Wirkverlust auftritt. So ist es einem nicht vernachlässigbare Anteil an Patienten mit axSpA nicht möglich, ihre berufliche Tätigkeit wieder aufzunehmen. Bimekizumab stellt eine therapeutische Alternative mit einer zusätzlichen Wirkungsweise dar und wurde vom Experten bereits bei drei Patienten mit Spondylarthropathie (Art. 71a KVV) eingesetzt, die auf alle verfügbaren Therapien, d. h. auf TNFi, Anti-IL17A und JAKi, refraktär waren. Obwohl das Profil dieser Patienten extrem ungünstig war, sprach ein Patient signifikant auf die Behandlung an. Damit wird die grosse Bedeutung von weiteren Therapieoptionen mit alternativen Wirkansätzen hervorgehoben.

Medizinischer Bedarf

Bis zu 40% der Patienten unter TNFi erreichen keine angemessene Krankheitskontrolle oder vertragen sie nicht. Zudem ist das klinische Ansprechen nach einer bDMARD-Therapie geringer als bei bDMARD-naiven Patienten. Neben den TNFi sind weitere zielgerichtete Behandlungen verfügbar, wie die IL-17-Inhibitoren und die JAK-Inhibitoren. Es besteht aber ein Bedarf an Therapieoptionen, die ein anhaltendes Ansprechen ermöglichen.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Bimzelx stellt in der Therapie der r-axSpA eine wirksame Therapieoption dar, welche auf Daten aus einer randomisierten Phase III Studie (BE MOBLE 2) beruht. Die erforderlichen Packungsgrössen und Dosisstärken sind vorhanden. Bei der vorgesehenen Dosierung entsteht kein Verwurf und es braucht auch keine Packungen für eine Initialtherapie, da nicht aufdosiert wird.

Da es keine direkten Vergleichsstudien gibt, ist nicht klar, welche Patienten am meisten von einer Therapie mit Bimzelx profitieren.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der Hauptindikation Plaque Psoriasis für BIMZELX Inj Lös 160 mg/ml Fertspr, 2 Fertspr 1 ml:

Arzneimittel (Wirkstoff)	Dosis [mg/ml]	Pack. [Stk.]	FAP (Stand 10.10.2024)	Erhaltungsdosis	Gaben über 5 Jahre	Gesamtdosis über 5 Jahre	5 JTK [Fr.]
COSENTYX (Secukinumab)	150	2	Fr. 1'074.57	300 mg	63.08	18'923.83	Fr. 67783.2798
ILUMETRI (Tildrakizumab)	100	1	Fr. 2'962.66	100 mg	22.39	2'239.29	Fr. 66342.4221
STELARA (Ustekinumab)	45	1	Fr. 3'074.64	45 mg	22.39	1'007.68	Fr. 68849.9743
SKYRIZI (Risankizumab)	150	1	Fr. 3'085.45	150 mg	22.39	3'358.93	69092.0411
TALTZ (Ixekizumab)	80	1	Fr. 1'038.37	80 mg	69.18	5'534.29	71832.9532
TREMFYA (Guselkumab)	100	1	Fr. 2'098.96	100 mg	33.09	3'308.93	69453.0871
BIMZELX (Bimekizumab)	160	2		320 mg	34.59	11'068.57	
						TQV-Niveau	Fr. 68'892.29
						TQV-Preis	Fr. 1'991.72

- ohne Innovationszuschlag,

- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 01. Oktober 2024, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.96/Euro, Fr. 1.12/GBP, Fr. 0.1287/DKK und Fr. 0.0834/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV (FAP)
Inj Lös 160 mg/ml Fertspr, 1 Fertspr 1 ml	Fr. 920.39
Inj Lös 160 mg/ml Fertpen, 1 Fertpen 1 ml	Fr. 920.39
Inj Lös 160 mg/ml Fertspr, 2 Fertspr 1 ml	Fr. 1'850.85
Inj Lös 160 mg/ml Fertpen, 2 Fertpen 1 ml	Fr. 1'850.85

- Hauptindikation Plaque Psoriasis: APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- unter Berücksichtigung einer linearen Preisbildung,
- zu FAP von:

	FAP	Korrektur Überlinearität
Inj Lös 160 mg/ml Fertspr, 1 Fertspr 1 ml	Fr. 958.13	
Inj Lös 160 mg/ml Fertpen, 1 Fertpen 1 ml	Fr. 958.13	
Inj Lös 160 mg/ml Fertspr, 2 Fertspr 1 ml	Fr. 1'921.29	Fr. 1'916.26
Inj Lös 160 mg/ml Fertpen, 2 Fertpen 1 ml	Fr. 1'921.29	Fr. 1'916.26

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der neuen Indikation Röntgenologische axiale Spondyloarthritis (r-axSpA Inj Lös 160 mg/ml Fertspr, 2 Fertspr 1 ml):

Arzneimittel (Wirkstoff)	Dosis [mg/ml]	Pack. [Stk.]	FAP (Stand 10.10.2024)	Erhaltungsdosis	Gaben über 5 Jahre	Gesamtdosis über 5 Jahre	5 JTK [Fr.]
SIMPONI (Golimumab)	50	1	Fr. 978.15	50 mg	60.00	3'000.00	Fr. 58'688.9936
TALTZ (Ixekizumab)	80	1	Fr. 929.22	80 mg	65.18	5'214.29	Fr. 60'565.2973
COSENTYX (Secukinumab)	150	2	Fr. 1'074.57	150 mg	63.08	9'461.92	Fr. 33'891.6399
BIMZELX (Bimekizumab)	160	2		160 mg	65.18	10'428.57	Fr. 0
						TQV-Niveau	Fr. 51'048.64
						TQV-Preis	Fr. 1'566.42

1) 929.221 ist Preis von Taltz nach Rückerstattung von 109.15 pro Packung vom FAP

- ohne Innovationszuschlag,
- Der wirtschaftliche Preis in der Nebenindikation r-axSpA wird über den TQV-Preis der Nebenindikation r-axSpA festgesetzt.
- Die Differenz zwischen dem FAP der Hauptindikation und dem wirtschaftlichen Preis in der Nebenindikation r-axSpA ist durch eine Rückvergütung an die Krankenversicherer auszugleichen. Für die einzelnen Packungen gelten die folgenden Rückerstattungen:

BIMZELX	FAP	Wirtschaftlicher Preis r-axSpA	Rückerstattung/ Packung
Inj Lös 160 mg/ml Fertspr, 1 Fertspr 1 ml	Fr. 958.13	Fr. 783.21	Fr. 174.92
Inj Lös 160 mg/ml Fertpen, 1 Fertpen 1 ml	Fr. 958.13	Fr. 783.21	Fr. 174.92
Inj Lös 160 mg/ml Fertspr, 2 Fertspr 1 ml	Fr. 1'916.26	Fr. 1'566.42	Fr. 349.84
Inj Lös 160 mg/ml Fertpen, 2 Fertpen 1 ml	Fr. 1'916.26	Fr. 1'566.42	Fr. 349.84

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Inj Lös 160 mg/ml Fertspr, 1 Fertspr 1 ml	Fr. 958.13	Fr. 1'058.45
Inj Lös 160 mg/ml Fertpen, 1 Fertpen 1 ml	Fr. 958.13	Fr. 1'058.45
Inj Lös 160 mg/ml Fertspr, 2 Fertspr 1 ml	Fr. 1'916.26	Fr. 2'100.45
Inj Lös 160 mg/ml Fertpen, 2 Fertpen 1 ml	Fr. 1'916.26	Fr. 2'100.45

- mit einer Limitierung:

Plaque-Psoriasis (nur 160 mg/ml 2 Fertigspr/Fertigpens)

„Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis in einer Dosierung von 320 mg in Woche 0, 4, 8, 12, 16 und danach alle 8 Wochen, bei denen eine Phototherapie oder eine der folgenden konventionellen systemischen Therapien (Cyclosporin, Methotrexat, Acitretin) keinen therapeutischen Erfolg gezeigt haben.

Falls nach 16-wöchiger Behandlung kein therapeutischer Erfolg eingetreten ist, ist die Behandlung abzubrechen.

Die Verschreibung kann nur durch Fachärzte der Dermatologie oder dermatologische Universitätskliniken/Polikliniken erfolgen.

In der Indikation Plaque-Psoriasis werden ausschliesslich die Packungen BIMZELX zu 160 mg 2 Stück vergütet.

Folgende Indikationscodes sind an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21476.01 / 21477.01“

Befristete Limitation bis 30. November 2027

Ankylosierende Spondyloarthritis (Röntgenologische axiale Spondyloarthritis (r-axSpA)

„Zur Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer, aktiver ankylosierende Spondyloarthritis, die auf eine konventionelle Therapie, z.B. NSAID unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen.

Falls nach 16 Wochen kein therapeutischer Erfolg eingetreten ist, ist die Behandlung abzubrechen. Die Verschreibung kann nur durch Fachärzte der Rheumatologie oder rheumatologische Universitätskliniken/Polikliniken erfolgen.

Die UCB Pharma AG erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für jede zur Behandlung der röntgenologische axiale Spondyloarthritis bezogenen Packung BIMZELX einen Anteil von Fr. 174.92 pro Packung mit 1 Stk. resp. Fr. 349.84 pro Packung mit 2 Stk. zurück. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückvergütung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.

Folgende Indikationscodes sind an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21476.03 /21477.03“,

mit folgenden Auflagen:

- Die UCB Pharma AG erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für jede zur Behandlung der röntgenologische axiale Spondyloarthritis bezogenen Packung BIMZELX einen Anteil von Fr. 174.92 pro Packung mit 1 Stk. resp. Fr. 349.84 pro Packung mit 2 Stk. zurück.
- Die UCB Pharma AG verpflichtet sich, dem BAG (eak-sl-sekretariat@bag.admin.ch) jährlich per Stichdatum 30. November bis Ende Februar des darauffolgenden Jahres und im Rahmen des Gesuchs um Neuaufnahme vor Ablauf der Befristung pro Krankenversicherer und pro Indikation, die Anzahl verkaufter Packungen BIMZELX, sowie die Gesamthöhe der getätigten Rückerstattungen, beglaubigt von ihrer externen Revisionsstelle, zu melden. Die Anzahl der via Einzelfallvergütung (Art. 71a-d KVV) vergüteten Packungen sind dabei separat und vollständig auszuweisen, wahlweise auch unter Verwendung der Absatzzahlen des Rückerstattungsportals (bspw. smartMIP, Lyfegen etc.) mit schriftlicher Bestätigung der Validität der Zahlen durch den Provider dieses Portals.
- Die Aufnahme der Indikation röntgenologische axiale Spondyloarthritis erfolgt befristet auf 3 Jahre bis zum 30. November 2027. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung, spätestens für den 5. EAK Termin 2027, ein vollständiges, reguläres Gesuch um Erweiterung der Limitierung für eine weitere Listung von BIMZELX in der Indikation röntgenologische axiale Spondyloarthritis ab dem 01. Dezember 2027 einzureichen. Im Rahmen dieses Gesuchs um Erweiterung der Limitierung werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft. Ohne Einreichung dieses Gesuchs um Neuaufnahme wird BIMZELX in der neuen Indikation nicht mehr in der SL aufgeführt werden.

5 Die Erweiterung der Limitierung ist befristet bis zum 30. November 2027.