



(21476/21477) BIMZELX, UCB Pharma AG

Erweiterung der Limitierung von BIMZELX PsA und Aufnahme der beiden neuen Packungsgrößen 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:

Psoriasis Arthritis

„Bimzelx wird allein oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis angewendet, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus¹

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 PsA wesentlich beitragen. Bimekizumab bewirkt eine vollständige Hemmung der IL-17 vermittelten Entzündungskaskade und unterscheidet sich damit von aktuell verfügbaren IL-17i (Secukinumab und Ixekizumab), die nur IL-17A hemmen.

Die Hemmung von IL-17F zusätzlich zu IL-17A mit Bimekizumab führt zu einem stärkeren Rückgang der Entzündung und einer stärkeren Hemmung der pathologischen Knochenbildung als die Hemmung von IL-17A allein, wie in In-vitro-Krankheitsmodellen bei PsA und axSpA gezeigt wurde.

¹ ZulassungsinhaberIn: Anhang 03 i Key Facts Bimzelx PsA.

Bimekizumab bewirkt eine vollständige Hemmung der IL-17 vermittelten Entzündungskaskade und unterscheidet sich damit von aktuell verfügbaren IL-17i (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.

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

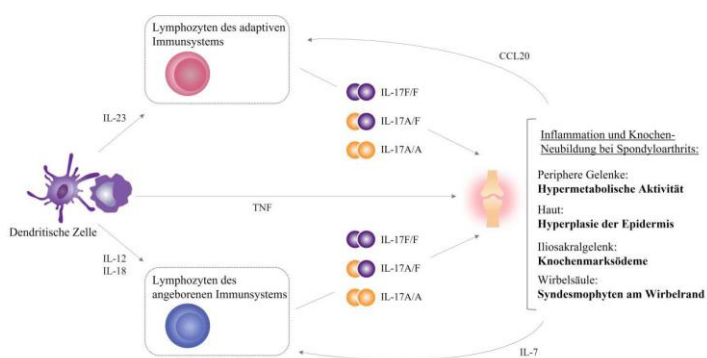


Abbildung 1: IL-vermitteltes Entzündungsgeschehen bei PsA²

Krankheitsbild

Die Psoriasis Arthritis (PsA) ist eine chronische, entzündliche Gelenkerkrankung, die oft mit der Plaque Psoriasis einhergeht und der Gruppe der Spondyloarthritiden (SpA) zugeordnet wird. Spondyloarthritis (SpA) ist ein Oberbegriff für eine Familie von rheumatischen Erkrankungen wie z.B. die PsA und die axiale Spondyloarthritis (axSpA), die Merkmale aufweisen, die sich von anderen entzündlichen Arthritiden, insbesondere von der rheumatoiden Arthritis (RA), 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. Die PsA zählt zu der peripheren PsA. 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) unterschieden³.

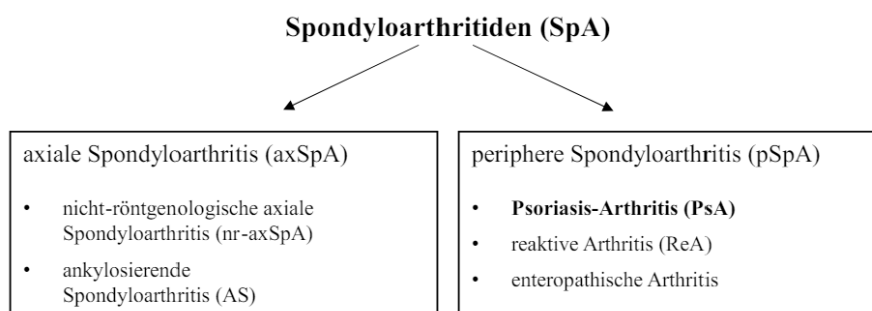


Abbildung 2: Einteilung der Spondyloarthritiden⁴

Psoriasis-Arthritis (PsA) ist eine chronisch entzündliche Autoimmunerkrankung, die durch entzündete Gelenke gekennzeichnet ist. Psoriasis-Arthritis tritt häufig, aber nicht immer, bei Menschen auf, die auch an Psoriasis leiden, einer Autoimmunerkrankung der Haut, die zu schuppigen, roten und juckenden

² G-ba.de_Bimekizumab. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6806/2023_06_29_Modul3C_Bimekizumab.pdf, zuletzt geprüft am 24.07.2024.

³ Zulassungsinhaber: Anhang 03 i Key Facts Bimzelx PsA.

⁴ G-ba.de_Bimekizumab. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6806/2023_06_29_Modul3C_Bimekizumab.pdf, zuletzt geprüft am 24.07.2024.

den Flecken führt. PsA kann die großen Gelenke wie Knie und Schultern betreffen, aber auch Gelenke wie Finger, Zehen, Rücken oder Becken. Die Symptome treten in der Regel zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr auf und können zu leichten Beschwerden oder zu einer chronischen Entzündung führen, die bei unzureichender Behandlung zu Gelenkschäden führen kann. Männer und Frauen sind gleichermaßen gefährdet. Die Psoriasis-Arthritis kann ein oder mehrere Gelenke betreffen, was zu Steifheit und Schwellungen führt. Daktylitis oder Schwellungen der Finger und Zehen können zusammen mit Grübchenbildung an den Nägeln auftreten. Weitere Anzeichen können Sehnenentzündungen (Enthesitis), Rückenschmerzen, Kolitis und Uveitis (Augenentzündung) sein. Die Diagnose der Psoriasis-Arthritis beginnt mit einer körperlichen Untersuchung, bei der auf geschwollene oder schmerzhafte Gelenke sowie Nagel- und Hautveränderungen geachtet wird. Röntgenaufnahmen oder Scans wie Ultraschall, MRT oder CT können Gelenkschäden aufzeigen. Bluttests können helfen, andere Krankheiten auszuschließen, und eine Hautbiopsie kann Psoriasis bestätigen⁵.

Standard of Care

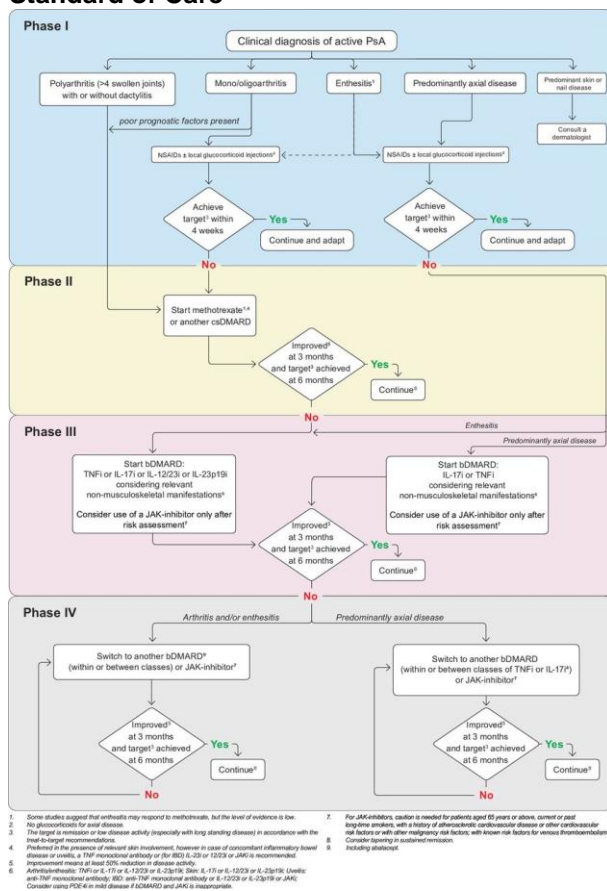


Abbildung 3: 2023 EULAR recommendations algorithm for the management of PsA⁶

- 1) Treatment should be aimed at reaching the target of remission or, alternatively, low disease activity, by regular disease activity assessment and appropriate adjustment of therapy.
- 2) Non-steroidal anti-inflammatory drugs may be used to relieve musculoskeletal signs and symptoms; local injections of glucocorticoids may be considered as adjunctive therapy.
- 3) In patients with polyarthritits or those with monoarthritits/oligoarthritits and poor prognostic factors (eg, structural damage, elevated acute phase reactants, dactylitis or nail involvement), a csDMARD should be initiated rapidly, with methotrexate preferred in those with clinically relevant skin involvement.

⁵ Rheumatology.org: Psoriatic Arthritis. Online verfügbar unter <https://rheumatology.org/patients/psoriatic-arthritis>, zuletzt geprüft am 24.07.2024.
⁶ Gossec, Laure; Kerschbaumer, Andreas; Ferreira, Ricardo J. O.; Aletaha, Daniel; Baraliakos, Xenofon; Bertheussen, Heidi et al. (2024): EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. In: *Annals of the rheumatic diseases* 83 (6), S. 706–719. DOI: 10.1136/ard-2024-225531.

- 4) *In patients with peripheral arthritis and an inadequate response to at least one csDMARD, therapy with a bDMARD should be commenced.*
- 5) *In patients with peripheral arthritis and an inadequate response to at least one bDMARD, or when a bDMARD is not appropriate, a JAKi may be considered, taking safety considerations into account.*
- 6) *In patients with mild disease and an inadequate response to at least one csDMARD, in whom neither a bDMARD nor a JAKi is appropriate, a PDE4 inhibitor may be considered.*
- 7) *In patients with unequivocal enthesitis and an insufficient response to NSAIDs or local glucocorticoid injections, therapy with a bDMARD should be considered.*
- 8) *In patients with clinically relevant axial disease with an insufficient response to NSAIDs, therapy with an IL-17Ai, a TNFi, an IL-17 A/Fi or a JAKi should be considered.*
- 9) **The choice of the mode of action should reflect non-musculoskeletal manifestations related to PsA; with clinically relevant skin involvement, preference should be given to an IL-17A or IL-17A/F or IL-23 or IL-12/23 inhibitor; with uveitis to an anti-TNF monoclonal antibody; and with IBD to an anti-TNF monoclonal antibody or an IL-23 inhibitor or IL-12/23 inhibitor or a JAKi**
- 10) *In patients with an inadequate response or intolerance to a bDMARD or a JAKi, switching to another bDMARD or JAKi should be considered, including one switch within a class.*
- 11) *In patients in sustained remission, tapering of DMARDs may be considered.*

Kriterium für die Messung der PsA-Krankheit:

ACR20⁷:

Die ACR-Response-Kriterien bewerten, ob es durch die Therapie zu einer Besserung von vordefinierten Symptomen wie Gelenkschmerz, Gelenkschwellung oder Funktionsbeeinträchtigung gekommen ist. Eine mindestens 20%-Verbesserung entspricht einer ACR20-Response (ACR20), eine mindestens 50%-Verbesserung einer ACR50-Response (ACR50), eine mindestens 70%-Verbesserung einer ACR70-Response (ACR70), eine mindestens 90%-Verbesserung einer ACR90-Response (ACR90). Für moderne, wirksame Substanzen, speziell aus der Gruppe der langwirksamen Antirheumatika, wird heute eine mindestens 50%-Verbesserung gefordert. Zunehmend wird die Wirksamkeit einer neu entwickelten krankheitsmodifizierenden Substanz aber an der Prozentzahl der Patienten gemessen, die unter dieser Therapie eine mindestens ACR70-Response erreichen.

Eine ACR20-Response (entsprechend 50%igen, 70%igen bzw. 90%igen) liegt vor, wenn der Patient in beiden nachfolgenden Werten eine mindestens 20%ige Besserung im Vergleich zum Ausgangswert erfahren hat:

- Anzahl der empfindlichen/druckschmerzhaften Gelenke
- Anzahl der geschwollenen Gelenke
- Außerdem muss es bei mindestens 3 der nachfolgenden 5 Werte zu einer mindestens 20%igen Besserung im Vergleich zum Ausgangswert gekommen sein:
- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Arzt
- Gesamtbeurteilung der Krankheitsaktivität durch den Patienten
- Schmerz (visuelle Analogskala (VAS), eine Skala, auf der der Patient seinen Schmerz bewertet, alternativ numerische Analogskala)
- HAQ-Funktionsbehinderungsindex (HAQ)
- CRP-Wert (CRP, c-reaktives Protein)

MDA⁸:

Die minimale Krankheitsaktivität ist ein wichtiges Behandlungsziel bei Psoriasis-Arthritis. Die MDA ist erfüllt, wenn mindestens fünf der folgenden Kriterien festgestellt werden können.

- höchstens ein druckschmerzhaftes Gelenk,
- höchstens ein geschwollenes Gelenk,
- mindestens nahezu erscheinungsfreie Haut (PASI \leq 1; BSA \leq 3 %),
- höchstens eine druckschmerzhaftes Sehnenansatzstelle,

⁷ Rheuma-online: ACR-Response-Kriterien (Responder-Kriterien). Online verfügbar unter <https://www.rheuma-online.de/a-z/a/acr-response-kriterien-responder-kriterien/>, zuletzt geprüft am 24.07.2024.

⁸ Aerztezeitung.de: Bei PsA diverse Manifestationen beachten! Online verfügbar unter <https://www.aerztezeitung.de/Medizin/Bei-PsA-diverse-Manifestationen-beachten-402530.html>, zuletzt geprüft am 24.07.2024.

- Patienteneinschätzung für Schmerz (VAS) $\leq 15/100$,
- Patienteneinschätzung der Krankheitsaktivität (VAS) $\leq 20/100$,
- Funktionskapazität im Health Assessment Questionnaire Disability-Index (HAQ-DI) $\leq 0,5$.

Prozentualer Anteil der Patienten die den MDA erreichen:

The average MDA response in other studies of patients (who either had inadequate response or intolerance to TNF α inhibitors or were naive to TNF α inhibitors, or a mixed population of both) receiving other therapies for longer time periods has been reported as 36.3%.⁹

A number of real-world clinical studies have assessed MDA in patients with PsA In these observational and open-label cohorts, the proportion of patients treated with TNF inhibitors meeting MDA criteria at least once in 12 months ranged from 44% to 64%. With standard care, 60% of patients were found to achieve MDA on at least 1 visit, and 34% achieved MDA on consecutive visits for at least 12 months¹⁰.

PASI 100¹¹:

Der PASI erfasst die Ausdehnung und Ausprägung der Psoriasis-Symptome Rötung, Dicke und Schuppung der Plaques sowie die Lokalisation der betroffenen Hautstellen. Diese werden vier Körperbereichen zugeordnet und in einer Rechenformel gewichtet. Der PASI-Score liegt zwischen 0 und 72. Der PASI dient daneben auch der Feststellung des Behandlungserfolges, indem er in Prozenten angibt, wie stark die Hautbetroffenheit im Beobachtungszeitraum reduziert werden konnte. Ein PASI 75-Ansprechen bedeutet beispielsweise eine 75%-ige Verbesserung der Psoriasis und PASI 100 entspräche einer Verbesserung des PASI-Scores um 100% und damit völliger Erscheinungsfreiheit.

- 0 bis 5: keine bis leichte Psoriasis
- 6 bis 10: mittelschwere Schuppenflechte
- 11 oder mehr: schwere Schuppenflechte

vdHmTSS¹²:

Röntgenologischer Score zur Bewertung des Fortschreitens der Schäden an Händen und Füßen anhand von Knochenerosion und Verengung des Gelenkspalts. Reicht von 0 bis 528 (höhere Werte weisen auf eine stärkere Gelenkschädigung hin). Der Erosionswert kann zwischen 0 und 5 an den Händen (40 Gelenke) und zwischen 0 und 10 an den Füßen (12 Gelenke) liegen. Der Score für die Verengung des Gelenkspalts kann bei Händen (40 Gelenke) und Füßen (12 Gelenke) zwischen 0 und 4 liegen. Als Nicht-Progression wird eine Veränderung um $\leq 0,5$ Punkte gegenüber dem Ausgangswert gewertet.

SF-36¹³:

ist ein Score-System zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, das unabhängig von einer bestimmten Krankheit verwendet werden kann. Der SF-36 ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie erfolgreich eine Therapie war und wie der Patient damit zurechtkommt. Der Wertebereich jeder Skala umfasst 0-100 unter der Annahme, dass jede Frage im Bogen das gleiche Gewicht besitzt. Die acht Teilbereiche des SF-36 sind.

- Vitalität
- Körperliche Funktionsfähigkeit
- Körperliche Schmerzen
- Allgemeine Gesundheitswahrnehmung
- Körperliche Rollenfunktion
- Emotionale Rollenfunktion
- Soziale Funktionsfähigkeit

⁹ Merola, Joseph F.; Landewé, Robert; McInnes, Iain B.; Mease, Philip J.; Ritchlin, Christopher T.; Tanaka, Yoshiya et al. (2023): Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor- α inhibitors: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE COMPLETE). In: *Lancet (London, England)* 401 (10370), S. 38–48. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02303-0.

¹⁰ Gossec, Laure; McGonagle, Dennis; Korotaeva, Tatiana; Lubrano, Ennio; Miguel, Eugenio de; Østergaard, Mikkel; Behrens, Frank (2018): Minimal Disease Activity as a Treatment Target in Psoriatic Arthritis: A Review of the Literature. In: *The Journal of rheumatology* 45 (1), S. 6–13. DOI: 10.3899/jrheum.170449.

¹¹ Psoriasis Vitiligo Schweiz - Schweregrad der Psoriasis. Online verfügbar unter <https://www.spvg.ch/de/psoriasis/was-ist-psoriasis/schweregrad-der-psoriasis>, zuletzt geprüft am 24.07.2024.

¹² Clinical and Experimental Rheumatology; Wassenberg; Radiographic scoring methods in psoriatic arthritis, zuletzt geprüft am 24.07.2024.

¹³ DocCheck Flexikon: SF-36 Gesundheitsfragebogen. Online verfügbar unter https://flexikon.doccheck.com/de/SF-36_Gesundheitsfragebogen, zuletzt geprüft am 24.07.2024.

- *Psychisches Wohlbefinden*

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

HAQ-DI¹⁴:

Der HAQ-DI ist ein quantitatives Instrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Zusammenhang mit vielen Arten von Verletzungen oder Krankheiten. Bei PsA wurde der HAQ validiert, um klinische Messungen der Funktion zu erfassen, und korreliert gut mit der Lebensqualität. Er bewertet den Grad der funktionellen Fähigkeit bei der Durchführung von 20 täglichen Aktivitäten. Er umfasst acht Kategorien (Anziehen, Stehen, Essen, Gehen, Hygiene, Greifen und gewöhnliche Aktivitäten). Jedes Item wird mit Werten zwischen 0 (ohne Schwierigkeiten) und 3 (unfähig) bewertet. Der Gesamtwert wird in drei Gruppen eingeteilt. Dementsprechend steht 0-1 für eine leichte bis mittlere Behinderung, 1-2 für eine mittlere bis schwere Behinderung und 2-3 für eine schwere bis sehr schwere Behinderung. Der minimale klinisch wichtige Unterschied (MCID) HAQ-DI (≥0-35)

Indikation PSA (2nd line)	Biologika TNF α -Inhibi- toren (TNFi)	o Adalimumab (HUMIRA®) o Golimumab (SIMPONI®) o Etanercept (ENBREL®) o Infliximab (REMICADE®) o Certolizumab pegol (CIMZIA®)	Injektion SC (IV for influximab)	Off patent Active patent Off patent Off patent Off patent
	Biologika ILi:	o Anti-IL17A : Secukinumab (CO- SENTYX®) o Anti-IL17A : Ixekizumab (TALTZ®) o Anti-IL23: Guselkumab (TREMIFYA®) o Anti-IL12/23: Ustekinumab (STE- LARA®) o Anti-IL23: Risankizumabum (SKY- RIZI®)	Injektion SC	Active patent Active patent
	Syntheti- sche zielge- richtete Therapien: JAKi	o Tofacitinib (XELJANZ®) o Upadacitinib (RINVOQ®)	Oral Tabs	Active patent Active patent
PSA (last line)	PDE4i	o Apremilast (OTEZLA)	Oral Tabs	Active patent

Studienlage

Das Phase III-Entwicklungsprogramm von Bimekizumab besteht aus folgenden Studien:

Behandlung der Psoriasis Arthritis (PsA) (siehe separates, parallel eingereichtes GÄL)	
BE OPTIMAL (PA0010)	Doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit einer 16-wöchigen Bimekizumab Behandlung bei Patienten mit einer aktiven Psoriasis Arthritis (PsA) im Vergleich zu Placebo und Adalimumab als Referenz-Substanz zeigte.
BE COMPLETE (PA0011)	Doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Bimekizumab im Vergleich zu Placebo über 16 Wochen bei Patienten mit einer aktiven Psoriasis Arthritis (PsA) nach unzureichender Ansprache auf TNFi oder bei Patienten mit TNFi Intoleranz zeigte.
BE VITAL (PA0012)	Offene Verlängerungsstudie von BE OPTIMAL und BE COMPLETE

Abbildung 4 Studienlage¹⁵

¹⁴ <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/health-assessment-questionnaire>

¹⁵ ZulassungsinhaberIn: Anhang 03 i Key Facts Bimzels PsA.

Studie 1 BE OPTIMAL

Woche 16 und 24 Daten:

McInnes, Iain B.; Asahina, Akihiko; Coates, Laura C.; Landewé, Robert; Merola, Joseph F.; Ritchlin, Christopher T. et al. (2023): Bimekizumab in patients with psoriatic arthritis, naive to biologic treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE OPTIMAL). In: *Lancet (London, England)* 401 (10370), S. 25–37. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02302-9

Woche 52 Daten:

Ritchlin, Christopher T.; Coates, Laura C.; McInnes, Iain B.; Mease, Philip J.; Merola, Joseph F.; Tanaka, Yoshiya et al. (2023): Bimekizumab treatment in biologic DMARD-naïve patients with active psoriatic arthritis: 52-week efficacy and safety results from the phase III, randomised, placebo-controlled, active reference BE OPTIMAL study. In: *Annals of the rheumatic diseases* 82 (11), S. 1404–1414. DOI: 10.1136/ard-2023-224431

Design:

BE OPTIMAL war eine 52-wöchige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie mit aktiver Referenzstudie (Adalimumab), die an 135 Standorten (Krankenhäuser, Kliniken, Arztpraxen und Forschungszentren) in 14 Ländern durchgeführt wurde. Eine Einschränkung ist, dass die Studie nicht für statistische Vergleiche von ADA mit BKZ ausgelegt war, daher können keine derartigen Vergleiche zwischen den Behandlungen angestellt werden.

Die Studie bestand aus einer 2 bis 5-wöchigen Screening-Phase, gefolgt von einer 16-wöchigen, placebokontrollierten doppelblinden Studienphase und einer 36-wöchigen, aktiven Behandlungsphase oder einer 52-wöchigen Behandlungsphase mit Adalimumab. (Teilnehmer sind bDMARD-naiv)

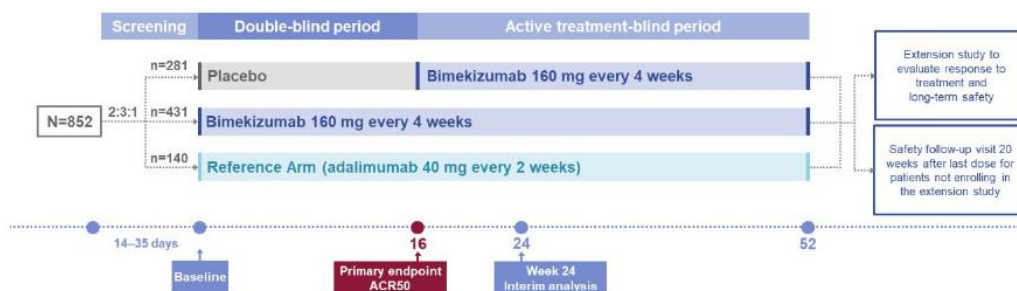


Abbildung 5: Studiendesign von BE OPTIMAL

Im Anschluss an BE OPTIMAL konnten die Patienten an der offenen Verlängerungsstudie (OLE) BE VITAL teilnehmen.

Ein- und Ausschlusskriterien:

Relevante Einschlusskriterien

- Alter mindestens 18 Jahre
- Diagnose einer aktiven PsA vor mindestens 6 Monaten mit:
 - ≥ 3 druckschmerzempfindlichen Gelenken (tender joints count TJC ≥ 3)
 - ≥ 3 geschwollene Gelenke (swollen joint count SJC ≥ 3)
 - ≥ 1 psoriatische Läsion und/oder eine Vorgeschichte von Psoriasis
- gleichzeitige Einnahme von nicht-steroidalen entzündungshemmenden Medikamenten, Analgetika, orale Kortikosteroide oder konventionelle synthetische DMARDs in stabilen Dosen waren erlaubt, aber klar reglementiert.

Relevantes Ausschlusskriterium

- aktuelle oder frühere Behandlung der PsA oder PsO mit Biologika
- Diagnose einer anderen entzündlichen Erkrankung als PSO oder PsA, einschliesslich, aber nicht beschränkt auf RA, Sarkoidose, systemischer Lupus erythematoses und reaktive Arthritis. Studienteilnehmer mit einer Morbus Crohn, UC oder einer anderen chronisch entzündlichen Darmerkrankung (IBD) durften teilnehmen, sofern sie zum Zeitpunkt des Screenings oder der Erstuntersuchung keine aktive symptomatische Erkrankung aufwiesen.

- Der Studienteilnehmer hatte eine andere Form der PSO als die chronische Plaqueform (z. B. pustulöse, erythrodermische und guttatische PSO oder medikamenteninduzierte PSO).
- Fibromyalgie- oder Osteoarthritis-Symptome, die nach Ansicht des Prüfers die Wirksamkeitsbeurteilung beeinträchtigen könnten.

Intervention:

Die Teilnehmer wurden nach dem Zufallsprinzip (3:2:1) Bimekizumab (n=431) 160 mg alle 4 Wochen, Placebo (n=281) alle 2 Wochen oder der Referenzgruppe (n=140, Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen) zugeteilt, die alle subkutan verabreicht wurden. In Woche 16, wurden Patienten, die nach dem Zufallsprinzip Placebo erhielten, auf Bimekizumab 160 mg alle 4 Wochen umgestellt.

Die Studienbesuche fanden alle 2 Wochen statt. Bimekizumab, Placebo und Adalimumab-Injektionen wurden zu Studienbeginn verabreicht. Um die Maskierung aufrechtzuerhalten, wurde Bimekizumab alle 4 Wochen verabreicht und bei den dazwischen liegenden Besuchen wurde Placebo verabreicht. Placebo und Adalimumab wurden alle 2 Wochen verabreicht.

Population:

Stratifiziert wurde nach Region [Nordamerika, Westeuropa, Osteuropa, oder Asien] und Anzahl der Knochenerosionen bei Ausgangssituation [0 oder ≥1]).

95% der Teilnehmer waren weiss. Bei Studienbeginn erhielten 58% der Patienten Methotrexat. 50% der Patienten hatten eine betroffene Körperoberfläche (BSA) von ≥3% und der mittlere PASI-Score dieser Untergruppe betrug 8.1.

	Placebo (n=281)	Bimekizumab 160 mg every 4 weeks (n=431)	Reference group (adalimumab 40 mg every 2 weeks; n=140)*	All patients (n=852)
Age, years	48.7 (11.7)	48.5 (12.6)	49.0 (12.8)	48.7 (12.3)
Gender				
Male	127 (45%)	201 (47%)	71 (51%)	399 (47%)
Female	154 (55%)	230 (53%)	69 (49%)	453 (53%)
BMI, kg/m ²	29.6 (6.1)	29.2 (6.8)	28.4 (5.9)	29.2 (6.4)
Race, White†	270 (96%)	410 (95%)	133 (95%)	813 (95%)
Time since first psoriatic arthritis diagnosis, years‡	5.6 (6.5)	6.0 (7.3)	6.1 (6.8)	5.9 (7.0)
Any conventional synthetic DMARD at baseline	192 (68%)	301 (70%)	99 (71%)	592 (69%)
Methotrexate at baseline	162 (58%)	252 (58%)	82 (59%)	496 (58%)
TJC of 68 joints	17.1 (12.5)	16.8 (11.8)	17.5 (13.1)	17.0 (12.2)
SJC of 66 joints	9.5 (7.3)	9.0 (6.2)	9.6 (7.1)	9.2 (6.7)
High-sensitivity CRP ≥ 6 mg/L	121 (43%)	158 (37%)	44 (31%)	323 (38%)
Affected BSA ≥ 3%	140 (50%)	217 (50%)	68 (49%)	425 (50%)
PASI score§	7.9 (5.6)	8.2 (6.8)	8.5 (7.6)	8.1 (6.6)
Bone erosion ≥ 1 or high-sensitivity CRP ≥ 6 mg/L or both	236 (84%)	365 (85%)	116 (83%)	717 (84%)
Bone erosion ≥ 1	210 (75%)	341 (79%)	105 (75%)	656 (77%)
HAQ-DI score¶	0.89 (0.61)	0.82 (0.59)	0.86 (0.54)	0.85 (0.59)
PAAP score	56.8 (23.2)	53.6 (24.3)	56.7 (23.9)	55.2 (23.9)
PhGA score	57.2 (15.1)	57.2 (16.3)	57.3 (17.5)	57.2 (16.1)
PGA score¶¶	58.6 (23.5)	54.4 (23.4)	57.1 (21.8)	56.2 (23.2)
SF-36 PCS score¶¶¶	36.9 (9.7)	38.1 (9.4)	37.6 (8.8)	37.6 (9.4)
Presence of enthesitis**††	70 (25%)	143 (33%)	36 (26%)	249 (29%)
LEI score	2.9 (1.5)	2.5 (1.5)	2.3 (1.6)	2.6 (1.5)
Presence of dactylitis‡‡§§	33 (12%)	56 (13%)	11 (8%)	100 (12%)
Dactylitic sites	1.5 (0.6)	1.4 (0.8)	1.4 (0.7)	1.4 (0.8)
LDI score	47.3 (41.1)	46.7 (54.3)	49.7 (31.9)	47.3 (47.8)

Data are mean (SD) or n (%). BSA=body surface area. CRP=C-reactive protein. DMARD=disease-modifying antirheumatic drug. HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire-Disability Index. LDI=Leeds Dactylitis Index. LEI=Leeds Enthesitis Index. PASI=Psoriasis Area and Severity Index. PGA=Patient Global Assessment. PhGA=Physician's Global Assessment. PAAP=Patient's Assessment of Arthritis Pain. SF-36 PCS=Short-Form 36-Item Health Survey Physical Component Summary. SJC=swollen joint count. TJC=tender joint count. *The adalimumab treatment group served as an active reference. †As reported by the patient; these data were missing for the three patients enrolled in France. ‡Data missing for two patients receiving placebo, eight receiving bimekizumab, and one in the reference group. §In patients with psoriasis affecting ≥3% of BSA at baseline (placebo n=140; bimekizumab 160 mg every 4 weeks n=217; reference group [adalimumab 40 mg every 2 weeks] n=68). ¶¶Data missing for one patient receiving bimekizumab. ¶¶¶Data missing for one patient receiving placebo, five receiving bimekizumab, and one in the reference group. **Data missing for six patients receiving bimekizumab and one in the reference group. ††The presence of enthesitis was defined by a score greater than 0 on the LEI; the LEI score corresponds to the number of enthesitic sites. ‡‡Data missing for one patient receiving placebo, seven receiving bimekizumab, and one in the reference group. §§The presence of dactylitis was defined by a score greater than 0 on the LDI; dactylitic sites listed as digit eligible count for LDI.

Table 1: Baseline patient demographics and disease characteristics

Abbildung 6: Baseline patient demographics and disease characteristics

Primärer Endpunkt:

Der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten, mit ACR50 in der Woche 16 (Bimekizumab vs. Placebo)

Sekundäre Endpunkte:

Die sekundären Endpunkte wurden hierarchisch getestet.

1. HAQ-DI Veränderung in Woche 16 vs. Ausgangswert
2. PASI90-Ansprechen in Woche 16 vs Ausgangswert
3. SF-36 PCS-Veränderung in Woche 16 vs. Ausgangswert
4. MDA-Ansprechen
5. vdHmTSS Veränderung in Woche 16 vs. Ausgangswert (Subgruppe mit erhöhtem hsCRP und/oder ≥ 1 Knochenerosion)
6. Abklingen der Enthesitis
7. Abklingen der Daktylitis
8. vdHmTSS Veränderung in Gesamtpopulation Resultate

Resultate:

End point	PBO (Weeks 0–16) n=281	BKZ 160 mg every 4 weeks (Weeks 16–52) n=281	BKZ 160 mg every 4 weeks (Weeks 0–52) n=431		Reference arm (ADA 40 mg every 2 weeks; Weeks 0–52) n=140	
	Week 16	Week 52	Week 16	Week 52	Week 16	Week 52
ACR20 response, n (%)	67 (23.8)	191 (68.0)	268 (62.2)	307 (71.2)	96 (68.6)	102 (72.9)
ACR50 response,* n (%)	28 (10.0)	149 (53.0)	189 (43.9)	235 (54.5)	64 (45.7)	70 (50.0)
ACR70 response, n (%)	12 (4.3)	101 (35.9)	105 (24.4)	169 (39.2)	39 (27.9)	53 (37.9)
PASI75 response,† n/N (%)	18/140 (12.9)	119/140 (85.0)	168/217 (77.4)	177/217 (81.6)	45/68 (66.2)	45/68 (66.2)
PASI90 response,† n/N (%)	4/140 (2.9)	106/140 (75.7)	133/217 (61.3)	155/217 (71.4)	28/68 (41.2)	41/68 (60.3)
PASI100 response,† n/N (%)	3/140 (2.1)	91/140 (65.0)	103/217 (47.5)	132/217 (60.8)	14/68 (20.6)	33/68 (48.5)
MDA response, n (%)	37 (13.2)	151 (53.7)	194 (45.0)	237 (55.0)	63 (45.0)	74 (52.9)
VLDA response, n (%)	3 (1.1)	62 (22.1)	63 (14.6)	125 (29.0)	22 (15.7)	39 (27.9)
ACR50+PASI100 response,† n/N (%)	0/140 (0)	65/140 (46.4)	60/217 (27.6)	102/217 (47.0)	11/68 (16.2)	24/68 (35.3)
PASDA5 category,‡ n (%)						
REM	6 (2.1)	64 (22.8)	85 (19.7)	109 (25.3)	27 (19.3)	37 (26.4)
REM+LDA	44 (15.7)	140 (49.8)	212 (49.2)	205 (47.6)	66 (47.1)	67 (47.9)
DAPSA data,§ n (%)						
REM	4 (1.4)	46 (16.4)	47 (10.9)	100 (23.2)	27 (19.3)	41 (29.3)
REM+LDA	39 (13.9)	155 (55.2)	205 (47.6)	246 (57.1)	72 (51.4)	74 (52.9)
Change from baseline in vdI-TSS,¶ mean (SE)	0.25 (0.07)	0.17 (0.11)	0.03 (0.04)	0.10 (0.07)	-0.09 (0.08)	-0.12 (0.12)
Change from baseline in vdI-TSS (at-risk,** mean (SE))	0.29 (0.09)	0.19 (0.13)	0.03 (0.05)	0.10 (0.08)	-0.14 (0.10)	-0.17 (0.13)
Change from baseline in bone erosion subscore,¶ mean (SE)	0.16 (0.05)	0.06 (0.08)	0.02 (0.03)	0.06 (0.05)	-0.05 (0.06)	-0.16 (0.09)
Change from baseline in bone erosion subscore (at-risk,** mean (SE))	0.18 (0.06)	0.06 (0.10)	0.02 (0.04)	0.06 (0.06)	-0.07 (0.07)	-0.21 (0.10)
Change from baseline in joint space narrowing subscore,¶ mean (SE)	0.06 (0.03)	0.06 (0.04)	0.01 (0.02)	0.04 (0.03)	-0.03 (0.05)	0.04 (0.05)
Change from baseline in joint space narrowing subscore (at-risk,** mean (SE))	0.07 (0.03)	0.08 (0.05)	0.02 (0.02)	0.05 (0.03)	-0.06 (0.06)	0.03 (0.06)
Complete resolution of enthesitis (LEI),†† n/N (%)	29/70 (41.4)	44/70 (62.9)	72/143 (50.3)	87/143 (60.8)	18/36 (50.0)	21/36 (58.3)
Complete resolution of enthesitis (SPARCC),†† n/N (%)	32/90 (35.6)	55/90 (61.1)	83/166 (50.0)	94/166 (56.6)	23/44 (52.3)	25/44 (56.8)
Complete resolution of dactylitis,‡‡ n/N (%)	18/33 (54.5)	29/33 (87.9)	44/56 (78.6)	45/56 (80.4)	9/11 (81.8)	8/11 (72.7)
mNAPSI resolution,¶¶ n/N (%)	29/156 (18.6)	111/156 (71.2)	82/244 (33.6)	160/244 (65.6)	28/75 (37.3)	45/75 (60.0)
BASDAI change from baseline,*** mean (SE)	-1.1 (0.1)	-3.0 (0.2)	-2.8 (0.1)	-3.2 (0.1)	-2.7 (0.2)	-3.1 (0.2)
HAQ-DI MCID response,††† n/N (%)	71/221 (32.1)	125/221 (56.6)	161/318 (50.6)	182/318 (57.2)	63/115 (54.8)	68/115 (59.1)
HAQ-DI score change from baseline, mean (SE)	-0.09 (0.03)	-0.38 (0.03)	-0.26 (0.02)	-0.34 (0.02)	-0.33 (0.04)	-0.41 (0.05)
FACT-Fatigue score change from baseline, mean (SE)	1.5 (0.5)	5.5 (0.5)	3.9 (0.4)	5.3 (0.4)	5.0 (0.7)	5.5 (0.8)
PsAID-12 total score change from baseline, mean (SE)	-0.5 (0.1)	-2.2 (0.1)	-1.8 (0.1)	-2.3 (0.1)	-2.1 (0.2)	-2.5 (0.2)
SF-36 PCS score change from baseline, mean (SE)	2.3 (0.5)	8.4 (0.6)	6.3 (0.4)	8.1 (0.5)	6.8 (0.8)	9.0 (0.9)
PPAAP score change from baseline, mean (SE)	-6.2 (1.5)	-31.8 (1.8)	-23.6 (1.3)	-30.4 (1.4)	-25.7 (2.5)	-32.7 (2.5)

Randomised set. Previously reported data through Week 16 included for reference.¹¹
*ACR50 at Week 16 was the primary end point.
†In patients with psoriasis affecting >3% BSA at baseline.
††Patients achieved REM if PASDA5 score was <1.5, and REM+LDA if PASDA5 score was <3.2.
‡Patients achieved REM if DAPSA score was <4, and REM+LDA if DAPSA score was <14.
§Radiographic set (patients with valid radiographs of hands and feet at baseline, as assessed by ≥2 reviewers); PBO/BKZ: n=267; BKZ: n=420; ADA: n=135.
**At-risk subgroup defined as patients with elevated hs-CRP and/or with at least one bone erosion at baseline; PBO/BKZ: n=227; BKZ: n=361; ADA: n=112.
††Patients with enthesitis at baseline (LEI >0). Patients achieved complete resolution when LEI=0.
†††Patients with enthesitis at baseline (SPARCC >0). Patients achieved complete resolution when SPARCC=0.
‡‡Patients with dactylitis at baseline (DI >0). Patients achieved complete resolution when DI=0.
¶Patients with psoriasis nail disease at baseline (mNAPSI score >0). Patients achieved resolution when mNAPSI=0.
¶¶Patients with axial involvement at baseline (BASDAI >4); PBO/BKZ: n=213; BKZ: n=311; ADA: n=107.
***Patients who had a HAQ-DI decrease from baseline of >0.35 in patients with HAQ-DI >0.35 at baseline.
ACR20/50/70, American College of Rheumatology response criteria >20%/50%/70% improvement; ADA, adalimumab; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BKZ, bimekizumab; BSA, body surface area; DAPSA, Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis; FACT-Fatigue, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire-Disability Index; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; LDA, low disease activity; LD, Leeds Dactylitis Index; LEI, Leeds Enthesitis Index; MCID, minimal clinically important difference; MDA, minimal disease activity; mNAPSI, modified Nail Psoriasis Severity Index; PASDA5, Psoriatic Arthritis Disease Activity Score; PASI/S90/100, Psoriasis Area and Severity Index >75%/90%/100% improvement; PBO, placebo; PCS, Physical Component Summary; PsAID-12, Psoriatic Arthritis Impact of Disease 12 Item questionnaire; PPAAP, Patients' Assessment of Arthritis Pain; REM, remission; SF-36, Short-Form 36-Item Health Survey; SPARCC, Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; vdI-TSS, van der Heijde modified Total Sharp Score; VLDA, very low disease activity.

Abbildung 7: Efficacy end points at Week 16 and Week 52¹⁶

¹⁶ Ritchlin, Christopher T.; Coates, Laura C.; McInnes, Iain B.; Mease, Philip J.; Merola, Joseph F.; Tanaka, Yoshiya et al. (2023): Bimekizumab treatment in biologic DMARD-naïve patients with active psoriatic arthritis: 52-week efficacy and safety results from the phase III, randomised, placebo-controlled, active reference BE OPTIMAL study. In: Annals of the rheumatic diseases 82 (11), S. 1404–1414. DOI: 10.1136/ard-2023-224431.

Primärer Endpunkt:

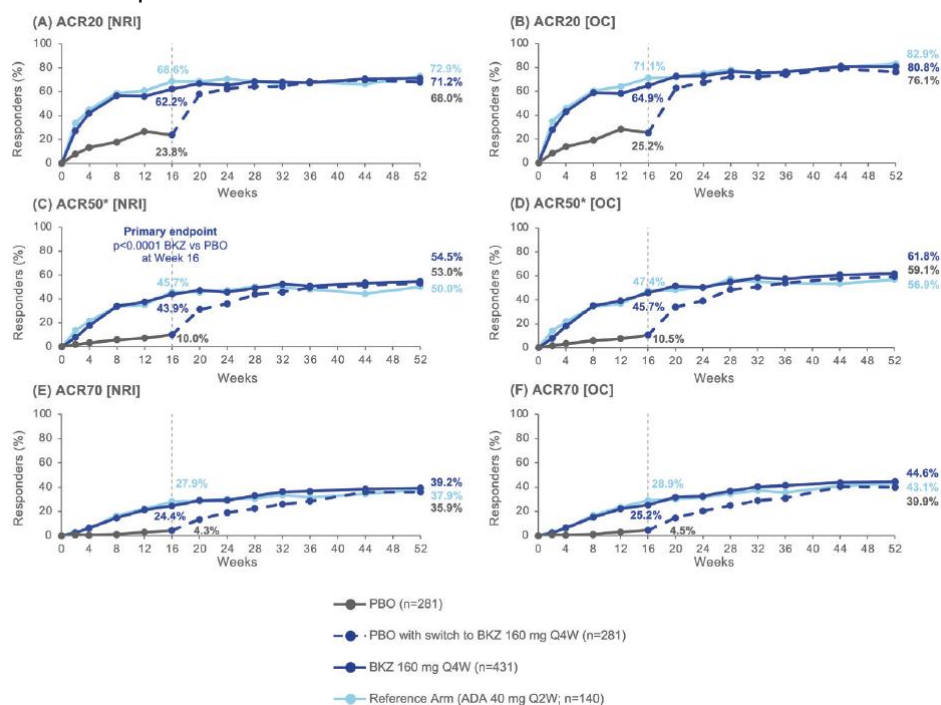


Abbildung 8: ACR responders to Week 52. Randomized set. P value was calculated using a logistic regression model with treatment, bone erosion at baseline and region as stratification factors. The study was not powered for statistical comparisons of ADA with BKZ or PBO. All data points can be found in table format in online supplemental table 5. *ACR50 at Week 16 was the primary end point. ACR20/50/70, American College of Rheumatology response criteria $\geq 20\%/50\%/70\%$ improvement; ADA, adalimumab; BKZ, bimekizumab; NRI, non-responder imputation; OC, observed case; PBO, placebo; Q2W, every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks¹⁷.

Der Anteil an Patienten, der in Woche 16 ACR50 erreichte, war in der Bimekizumab-Gruppe statistisch signifikant grösser im Vergleich zur Placebo-Gruppe (non responder imputation): 44% (189/431) vs. 10% (28/281); $p < 0,0001$. In der Adalimumab-Gruppe erreichten 46% (64/140) ACR50.

Von den mit Bimekizumab behandelten Patienten, die in BE OPTIMAL in Woche 16 ein ACR-50-Ansprechen erreichten, behielten 87,2 % dieses Ansprechen in Woche 52 bei.

	Bimekizumab-Gruppe; n=431	Placebo-Bimekizumab-Gruppe; n=281	Adalimumab-Gruppe; n=140
ACR20	71,2%	68,0%	72,9%
ACR50	54,5%	53,0%	50,0%
ACR70	39,2%	35,9%	37,9%

Abbildung 9: ACR20/50/70 nach 52 Wochen (NRI)¹⁸

Sekundäre Endpunkte:

HAQ-DI in Woche 16:

In der Bimekizumab-Gruppe zeigte sich ein signifikanter Vorteil vs. Placebo. Die Veränderung in Woche 16 vs. dem Ausgangswert betrug -0,26 vs. -0,09 $p < 0,0001$. Nach 52 Wochen war der Wert in der Bimekizumab-Gruppe -0,34 und in der von Placebo zu Bimekizumab -0,38.

Der minimale klinisch wichtige Unterschied (MCID) ist HAQ-DI ($\geq 0,35$)

PASI90 in Woche 16:

In der Bimekizumab-Gruppe erreichten signifikant mehr Patienten mit einer von Psoriasis betroffenen Körperoberfläche $\geq 3\%$ (BSA $\geq 3\%$) ein PASI90-Ansprechen vs. Placebo, 61% vs. 3% (OR 63,0; 95% CI 22,2-178,9); $p < 0,0001$. In Woche 52 waren es 71,4%. In der Adalimumab-Gruppe waren es 60,3%

¹⁷ Ritchlin, Christopher T.; Coates, Laura C.; McInnes, Iain B.; Mease, Philip J.; Merola, Joseph F.; Tanaka, Yoshiya et al. (2023): Bimekizumab treatment in biologic DMARD-naive patients with active psoriatic arthritis: 52-week efficacy and safety results from the phase III, randomised, placebo-controlled, active reference BE OPTIMAL study. In: *Annals of the rheumatic diseases* 82 (11), S. 1404-1414. DOI: 10.1136/ard-2023-224431.

¹⁸ Zulassungsinhaber:in: Anhang 03 i Key Facts Bimzelx PsA.

Ein grosser Anteil der Patienten erreichte in Woche 52 ein PASI100-Ansprechen, das heisst eine komplette Abheilung der Hautläsionen. 60,8% der Patienten, die mit Bimekizumab behandelt wurden, erreichten eine komplett erscheinungsfreie Haut.

Tabelle 1: PASI90 (%)

	PBO/BKZ 160 mg Q4W N=140		BKZ 160 mg Q4W N=217		Reference arm (ADA 40 mg Q2W) N=68	
	NRI	OC	NRI	OC	NRI	OC
Week 2	1.4	1.5	5.1	5.3	2.9	3.0
Week 4	4.3	4.3	19.8	20.4	7.4	7.4
Week 8	4.3	4.5	47.9	50.0	26.5	26.9
Week 12	4.3	4.5	57.6	60.4	30.9	33.3
Week 16	2.9	3.1	61.3	64.3	41.2	43.1
Week 20	35.7	39.1	68.2	73.6	44.1	46.9
Week 24	61.4	64.2	72.8	80.6	47.1	50.8
Week 36	75.7	79.7	74.2	83.0	54.4	60.7
Week 52	75.7	82.2	71.4	82.0	60.3	68.3

SF-36 PCS in Woche 16:

Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil von Bimekizumab vs. Placebo: Die Veränderung in Woche 16 gegenüber dem Ausgangswert betrug 6,3 vs. 2,3 (Veränderung des Kleinste-Quadrate-Mittelwerts gegenüber dem Ausgangswert 4,3 (3,2- 5,4)) $p < 0,0001$.

SF-36 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)

MDA in Woche 16:

Signifikant mehr Patienten in der Bimekizumab-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe erreichten eine minimale Krankheitsaktivität (MDA) in Woche 16: 45% vs. 13% (OR 5,4; 95% CI 3,7-8,1); $p < 0,0001$. 237 (55,0%) Bimekizumab-behandelte Patienten und 151 (53,7%) von Placebo zu Bimekizumab erreichten ein Ansprechen auf MDA in Woche 52. In der Adalimumab Gruppe waren es 52,9%

Tabelle 2: MDA (%)

	PBO/BKZ 160 mg Q4W N=281		BKZ 160 mg Q4W N=431		Reference arm (ADA 40 mg Q2W) N=140	
	NRI	OC	NRI	OC	NRI	OC
Week 0	1.8	1.8	3.2	3.3	0.7	0.7
Week 4	6.8	6.9	23.4	23.8	17.1	17.4
Week 8	8.9	9.4	32.3	33.3	32.9	33.8
Week 12	10.3	11.0	41.5	43.1	40.7	42.9
Week 16	13.2	14.0	45.0	46.5	45.0	46.7
Week 20	28.5	30.8	47.3	51.3	43.6	45.9
Week 24	37.7	40.8	48.5	53.5	47.9	51.1
Week 36	46.3	50.4	51.7	58.4	46.4	52.0
Week 52	53.7	59.7	55.0	62.4	52.9	60.2

vdHmTSS in der Subgruppe:

Der Anteil der Patienten ohne radiologisch nachweisbares Fortschreiten der Gelenkschädigung (Veränderung des mTSS $\leq 0,5$ vs. dem Ausgangswert) mit erhöhtem hs-CRP und/oder mindestens einer Knochenerosion, war 87,9% (Bimekizumab-Gruppe) bzw. 84,8% in der Placebogruppe, die auf Bimekizumab umgestellt wurde, und 94,1% in der Adalimumab-Gruppe.

Als Nicht-Progression wird eine Veränderung um $\leq 0,5$ Punkte gegenüber dem Ausgangswert gewertet.

Vollständiges Abklingen Enthesitis:

Eine Einschränkung dieser Studie ist die geringe Grösse der Untergruppen von Patienten mit Enthesitis (n=29%) oder Daktylitis (n=12%) bei Studienbeginn. Signifikant mehr Patienten in der Bimekizumab-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe zeigten ein vollständiges Abklingen der Enthesitis in Woche 16: 50% vs. 35% (OR 1,9; 95% CI 1,2-3,1); $p = 0,0083$. Diese Verbesserungen blieben unter Bimekizumab bis Woche 52 aufrechterhalten bzw. in Woche 52 hatten mit >60% noch mehr der betroffenen Patienten ein vollständiges Abklingen der Enthesitis.

Vollständiges Abklingen der Daktylitis:

Eine Einschränkung dieser Studie ist die geringe Grösse der Untergruppen von Patienten mit Enthesitis (n=29%) oder Daktylitis (n=12%) bei Studienbeginn. Signifikant mehr Patienten in der Bimekizumab-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe hatten in Woche 16 ein vollständiges Abklingen der Daktylitis: 76% vs. 51% (OR 3,4; 95% CI 1,6-7,6); p=0,0022. Diese Verbesserungen blieben unter Bimekizumab bis Woche 52 aufrechterhalten. In der Adalimumab Gruppe waren es 73%.

vdHmTSS in Woche 16 in der Gesamtpopulation:

Die Mehrheit der Patienten erfuhr keine radiologische Progression bis Woche 16. Placebo 222/250 (88,8%), Bimekizumab 356/390 (91.3%) und Adalimumab 109/116 (94%) In Woche 52, Placebo/ Bimekizumab 207/237 (87,3%), Bimekizumab 326/365 (89.3%) und Adalimumab 111/118 (94.1%)

Als Nicht-Progression wird eine Veränderung um $\leq 0,5$ Punkte gegenüber dem Ausgangswert gewertet.

Sicherheitsrelevante Aspekte:

Die Studienabbruchrate war gering und in allen drei Gruppen ähnlich. 96% der Patienten beendeten Woche 16 und 95% Woche 24 in der zugewiesenen Behandlungsgruppe. Die drei häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bis Woche 52 bei Patienten, die BKZ erhielten, waren Nasopharyngitis 84 (12,0%), Infektionen der oberen Atemwege 50 (7,1%) und Harnwegsinfektionen 43 (6,1 %). Von Pilzinfektionen wurde bei 82 (11.7%) in der Bimekizumab Gruppe berichtet. Es gab aber keine schweren oder systemischen Candida-Infektionen.

Studie 2 BE COMPLETE

Merola, Joseph F.; Landewé, Robert; McInnes, Iain B.; Mease, Philip J.; Ritchlin, Christopher T.; Tanaka, Yoshiya et al. (2023): Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor- α inhibitors: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE COMPLETE). In: *Lancet (London, England)* 401 (10370), S. 38–48. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02303-0

(52 Wochen)

Coates, Laura C.; Landewé, Robert; McInnes, Iain B.; Mease, Philip J.; Ritchlin, Christopher T.; Tanaka, Yoshiya et al. (2024): Bimekizumab treatment in patients with active psoriatic arthritis and prior inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: 52-week safety and efficacy from the phase III BE COMPLETE study and its open-label extension BE VITAL. In: *RMD open* 10 (1). DOI: 10.1136/rmdopen-2023-003855

Coates et al; POS0231 Sustained efficacy and safety of bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis and prior inadequate response to tumour necrosis factor- α inhibitors: results from the phase 3 BE COMPLETE study and its open-label extension up to 1 year. 2023; *Annals of the Rheumatic Diseases* 82 Suppl 1:346-347

Design:

BE COMPLETE war eine 16-Wöchige multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie der Phase 3, die an 92 Standorten durchgeführt wurde. Die Studie umfasste einen 2-5-wöchigen Screeningzeitraum und eine 16-wöchige placebokontrollierte, doppelblinde Behandlungsperiode. Es nahmen 400 Patienten mit aktiver PsA, die auf eine vorgängige Behandlung mit einem TNFi unzureichend angesprochen oder diesen nicht vertrugen hatten (TNFi-IR) teil.

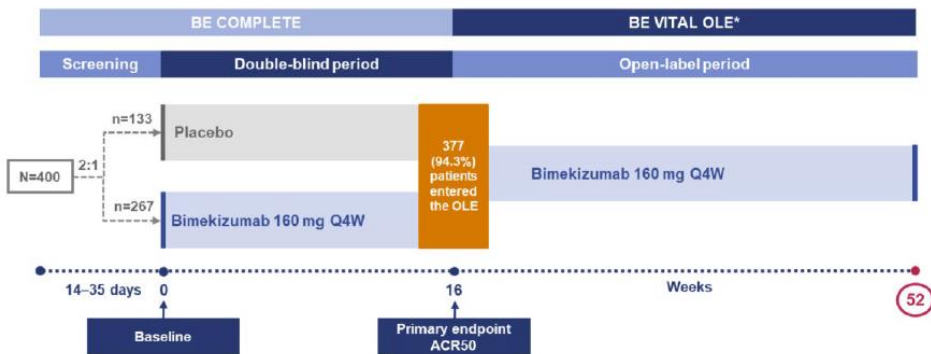


Abbildung 10: Studiendesign BE COMPLETE¹⁹

Im Anschluss an BE COMPLETE konnten die Patienten an der offenen Verlängerungsstudie BE VITAL OLE (open label extension) teilnehmen. Patienten, die ursprünglich auf Placebo randomisiert wurden, konnten in der OLE auf Bimekizumab wechseln. BE VITAL OLE Studie läuft während 3 Jahren.

Ein- und Ausschlusskriterien:

Relevante Einschlusskriterien

- Alter mindestens 18 Jahre
- Diagnose einer aktiven PsA mindestens 6 Monate vor dem Screening mit Beginn im Erwachsenenalter und ≥ 3 druckschmerzempfindliche Gelenke (tender joints count TJC ≥ 3)
 ≥ 3 geschwollene Gelenke (swollen joint count SJC ≥ 3)
 ≥ 1 psoriatische Läsion und/oder eine Vorgeschichte von Psoriasis
- Vorheriges unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit auf eine Behandlung mit einem oder zwei TNF α -Inhibitoren gegen PsA oder PsO
- gleichzeitige Einnahme von nicht-steroidalen entzündungshemmenden Medikamenten, Analgetika, orale Kortikosteroide oder konventionelle synthetische DMARDs in stabilen Dosen waren erlaubt, aber klar reglementiert.

Relevantes Ausschlusskriterium

- aktuelle oder frühere Behandlung der PsA oder PsO mit Biologika ausser TNFi

Intervention:

Es gab eine 2:1 Randomisierung mit Bimekizumab 160 mg alle 4 Wochen bis Woche 16 (n=267) und Placebo alle 4 Wochen bis Woche 16 (n=133).

Population:

Der grösste Teil der Patienten war weiss. Der mittlere PASI-Score dieser Untergruppe betrug 9,6. 77% der Patienten hatten ein unzureichendes Ansprechen auf einen TNFi, 11% auf zwei TNFi und 12% hatten eine Unverträglichkeit gegenüber TNFi. 51% der Patienten wendeten bei Studienbeginn ≥ 1 synthetische DMARDs an, 43% erhielten Methotrexat.

¹⁹ Merola, Joseph F.; Landewé, Robert; McInnes, Iain B.; Mease, Philip J.; Ritchlin, Christopher T.; Tanaka, Yoshiya et al. (2023): Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor- α inhibitors: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE COMPLETE). In: *Lancet (London, England)* 401 (10370), S. 38–48. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02303-0.

	Placebo (n=133)	Bimekizumab 160 mg every 4 weeks (n=267)	All patients (n=400)
Age, years	51.3 (12.9)	50.1 (12.4)	50.5 (12.5)
Gender			
Male	60 (45%)	130 (49%)	190 (48%)
Female	73 (55%)	137 (51%)	210 (53%)
BMI, kg/m ²	29.0 (5.4)	30.1 (6.5)	29.8 (6.2)
Race, White*	128 (96%)	256 (96%)	384 (96%)
Time since psoriatic arthritis diagnosis, years†	9.2 (8.1)	9.6 (9.9)	9.5 (9.3)
Previous TNF α inhibitors			
Inadequate response to one TNF α inhibitor	103 (77%)	204 (76%)	307 (77%)
Inadequate response to two TNF α inhibitors	15 (11%)	29 (11%)	44 (11%)
Intolerance to TNF α inhibitors	15 (11%)	34 (13%)	49 (12%)
Any conventional synthetic DMARD at baseline	63 (47%)	139 (52%)	202 (51%)
Methotrexate at baseline	51 (38%)	119 (45%)	170 (43%)
TJC of 68 joints	19.3 (14.2)	18.4 (13.5)	18.7 (13.8)
SJC of 66 joints	10.3 (8.2)	9.7 (7.5)	9.9 (7.7)
High-sensitivity CRP \geq 6 mg/L	59 (44%)	118 (44%)	177 (44%)
Affected BSA \geq 3%	88 (66%)	176 (66%)	264 (66%)
PASI score‡	8.5 (6.6)	10.1 (9.1)	9.6 (8.4)
Nail psoriasis§	83 (62%)	159 (60%)	242 (61%)
mNAPSI score¶	4.5 (2.8)	4.3 (2.8)	4.4 (2.8)
HAQ-DI score	1.04 (0.69)	0.97 (0.59)	0.99 (0.62)
PhGA score	61.7 (24.6)	58.3 (24.2)	59.5 (24.3)
PGA score	57.7 (18.8)	59.3 (17.2)	58.7 (17.7)
PGA score	63.0 (22.0)	60.5 (22.5)	61.4 (22.3)
SF-36 PCS score	35.9 (10.2)	36.4 (9.0)	36.3 (9.4)
Presence of enthesitis (LEI > 0)§	36 (27%)	106 (40%)	142 (36%)
LEI score	2.9 (1.6)	2.6 (1.5)	2.7 (1.5)
Presence of dactylitis (LDI > 0)§	14 (11%)	34 (13%)	48 (12%)
Dactylitic sites**	1.9 (2.4)	2.0 (1.8)	1.9 (2.0)
LDI score**	66.4 (127.6)	72.7 (114.4)	70.9 (117.0)

Data are mean (SD) or n (%). BSA=body surface area. CRP=C reactive protein. DMARD=disease modifying antirheumatic drug. HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire-Disability Index. LEI=Leeds Enthesitis Index. mNAPSI=modified Nail Psoriasis Severity Index. PASI=Psoriasis Area and Severity Index. PGA=Patient Global Assessment. PhGA=Physician's Global Assessment. PAAAP=Patient's Assessment of Arthritis Pain. SF-36 PCS=Short-Form 36-Item Health Survey Physical Component Summary. SJC=swollen joint count. TJC=tender joint count. TNF α =tumour necrosis factor- α . *As reported by the patient. †Data missing for one patient receiving placebo and one patient receiving bimekizumab. ‡In patients with psoriasis affecting at least 3% BSA at baseline (placebo n=88, bimekizumab n=176, all patients n=264). §Data missing for one patient receiving placebo. ¶In patients with nail psoriasis at baseline (placebo n=83, bimekizumab n=159, all patients n=242). ||In patients with enthesitis at baseline (placebo n=36, bimekizumab n=106, all patients n=142). **In patients with dactylitis at baseline (placebo n=14, bimekizumab n=34, all patients n=48).

Abbildung 11: Baseline patient demographics and disease characteristics²⁰

Primärer Endpunkt:

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil der Patienten, mit einem Ansprechen von 50 % oder mehr nach den ACR Kriterien (ACR50) in Woche 16 für Bimekizumab gegenüber Placebo.

Sekundäre Endpunkte:

Die sekundären Endpunkte wurden hierarchisch getestet.

1. HAQ-DI Veränderung in Woche 16 vs. Ausgangswert
2. PASI90-Ansprechen in Woche 16 vs. Ausgangswert
3. SF-36 PCS-Veränderung in Woche 16 vs. Ausgangswert
4. MDA-Ansprechen

²⁰ Merola, Joseph F.; Landewé, Robert; McInnes, Iain B.; Mease, Philip J.; Ritchlin, Christopher T.; Tanaka, Yoshiya et al. (2023): Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor- α inhibitors: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE COMPLETE). In: *Lancet (London, England)* 401 (10370), S. 38–48. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02303-0.

Resultate:

Tabelle 3: Efficacy outcomes at week 16 BE COMPLETE and week 52 BE VITAL²¹

Endpoint	Placebo (weeks 0-16) n=133		BKZ 160 mg Q4W (weeks 16-52) ^{¶¶} n=133		BKZ 160 mg Q4W n=267			
	Week 16		Week 52		Week 16		Week 52	
	NRI %*	OC % (n/N)	NRI %*	OC % (n/N)	NRI %*	OC % (n/N)	NRI %*	OC % (n/N)
ACR20 response	15.8	16.8 (21/125)	60.2	71.4 (80/112)	67.0	68.1 (179/263)	68.2	78.4 (182/232)
ACR50 response†	6.8	7.2 (9/125)	40.6	48.6 (54/111)	43.4	44.1 (116/263)	51.7	59.7 (138/231)
ACR70 response	0.8	0.8 (1/125)	25.6	30.6 (34/111)	26.6	27.0 (71/263)	35.6	40.8 (95/233)
PAS175 response‡	10.2 (9/88)	11.4 (9/79)	80.7 (71/88)	97.3 (71/73)	82.4 (145/176)	83.3 (145/174)	84.1 (148/176)	94.9 (148/156)
PAS190 response‡	6.8 (6/88)	7.6 (6/79)	73.9 (65/88)	89.0 (65/73)	68.8 (121/176)	69.5 (121/174)	74.4 (131/176)	84.0 (131/156)
PAS1100 response‡	4.5 (4/88)	5.1 (4/79)	60.2 (53/88)	72.6 (53/73)	58.5 (103/176)	59.2 (103/174)	65.9 (116/176)	74.4 (116/156)
MDA response	6.0	6.4 (8/125)	33.1	39.3 (44/112)	44.2	44.9 (118/263)	47.2	54.3 (126/232)
VLDA response	2.3	2.4 (3/125)	15.0	17.9 (20/112)	13.5	13.7 (36/263)	23.6	27.0 (63/233)
ACR50+PAS1100 response‡	1.1 (1/88)	1.3 (1/79)	34.1 (30/88)	41.7 (30/72)	33.5 (69/176)	33.9 (69/174)	46.6 (82/176)	52.9 (82/155)
Complete resolution of enthesitis (LEI)§	22.2 (8/36)	23.5 (8/34)	58.3 (21/36)	72.4 (21/29)	49.1 (52/106)	50.0 (52/104)	56.6 (60/106)	68.2 (60/88)
Complete resolution of enthesitis (SPARCC)¶	23.5 (12/51)	25.0 (12/48)	52.9 (27/51)	65.9 (27/41)	45.9 (56/122)	47.1 (56/119)	52.5 (64/122)	62.7 (64/102)
Complete resolution of dactylitis**	42.9 (6/14)	42.9 (6/14)	85.7 (12/14)	92.3 (12/13)	70.6 (24/34)	72.7 (24/33)	85.3 (29/34)	93.5 (29/31)
Complete resolution of nail psoriasis††	14.5 (12/83)	15.4 (12/78)	61.4 (51/83)	68.0 (51/75)	45.9 (73/159)	46.5 (73/157)	67.3 (107/159)	74.3 (107/144)
HAQ-DI MCID response‡‡	21.8 (24/110)	23.1 (24/104)	50.0 (55/110)	59.8 (55/92)	56.3 (130/231)	57.3 (130/227)	55.0 (127/231)	62.9 (127/202)
	MI, mean (SE)				MI, mean (SE)			
HAQ-DI change from baseline	-0.07 (0.04)		-0.35 (0.06)		-0.38 (0.03)		-0.39 (0.03)	
PIAAP score change from baseline	-4.5 (2.1)		-29.5 (2.7)		-27.7 (1.7)		-32.2 (1.8)	
	Week 16		Week 40§§		Week 16		Week 40§§	
SF-36 PCS score change from baseline	1.4 (0.7)		7.3 (0.9)		7.3 (0.5)		8.4 (0.6)	
PsAID-12 total score change from baseline	-0.3 (0.2)		-2.2 (0.2)		-2.2 (0.1)		-2.5 (0.1)	
FACT-Fatigue score change from baseline	0.0 (0.7)		4.4 (0.8)		5.4 (0.6)		6.0 (0.6)	

Randomised set. Previously reported data through week 16 included for reference.¹⁴
 *n/N reported for subgroups.
 †ACR50 at week 16 was the primary end point of BE COMPLETE.
 ‡Patients with psoriasis affecting ≥3% BSA at baseline.
 §Patients with enthesitis at baseline defined by LEI >0.
 ¶Patients with enthesitis at baseline defined by SPARCC >0.
 **Patients with dactylitis at baseline defined by LEI >0.
 ††Patients with nail psoriasis at baseline (mNAPSI score >0).
 ‡‡Patients who had a HAQ-DI decrease from baseline of ≥0.35 in patients with HAQ-DI ≥0.35 at baseline.
 §§Data not collected at week 52.
 ¶¶Patients randomised to PBO at baseline who switched to bimekizumab at week 16.
 ACR, American College of Rheumatology; BKZ, bimekizumab; BSA, body surface area; FACT-Fatigue, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire-Disability Index; LEI, Leeds Enthesitis Index; MCID, minimum clinically important difference; MDA, minimal disease activity; MI, multiple imputation; mNAPSI, modified Nail Psoriasis Severity Index; NRI, non-responder imputation; OC, observed case; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; PsAID-12, Psoriasis Arthritis Impact of Disease-12; PIAAP, Patient's Assessment of Arthritis Pain; Q4W, every 4 weeks; SE, standard error; SF-36 PCS, Short-Form 36-Item Health Survey Physical Component Summary; SPARCC, Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; VLDA, very low disease activity.

Primärer Endpunkt:

In der Woche 16 erreichten 43% (116/267) der Bimekizumab Gruppe und 7% (9/133) der Placebo Gruppe einen ACR50 Wert. Es erreichten 27% der Bimekizumab Gruppe und 1% der Placebo Gruppe einen ACR70. Die Werte hielten bis Woche 52 an und verbesserten sich in der Bimekizumab Gruppe auf 51,7% und in der Patientengruppe, die in Woche 16 auf Bimekizumab umgestellt wurde auf 40,6%.

(B) ACR50

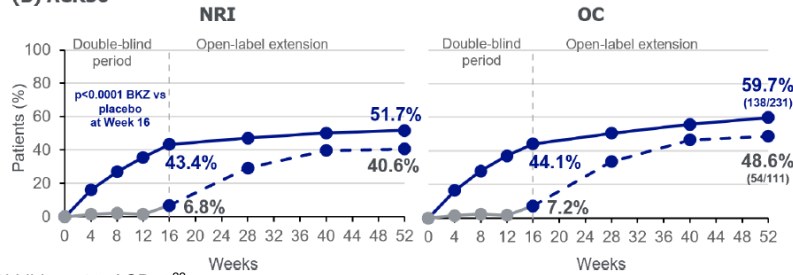


Abbildung 12: ACR50²²

Sekundäre Endpunkte:

HAQ-DI Woche 16:

Die Veränderung vom Ausgangswert in der Bimekizumab Gruppe war bei -0.38 und bei Placebo bei -0.07. Die Verbesserung blieb unter der Behandlung mit Bimekizumab bis Woche 52 erhalten. Ein grösserer Anteil der Patienten erreichte in der Bimekizumab-Gruppe im Vergleich zu Placebo in Woche 16 eine klinisch bedeutsame Verringerung des HAQ-DI-Wertes um mindestens 0,35 gegenüber dem Ausgangswert.

²¹ Coates, Laura C.; Landewé, Robert; McInnes, Iain B.; Mease, Philip J.; Ritchlin, Christopher T.; Tanaka, Yoshiya et al. (2024): Bimekizumab treatment in patients with active psoriatic arthritis and prior inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: 52-week safety and efficacy from the phase III BE COMPLETE study and its open-label extension BE VITAL. In: *RMD open* 10 (1). DOI: 10.1136/rmdopen-2023-003855.

²² Coates, Laura C.; Landewé, Robert; McInnes, Iain B.; Mease, Philip J.; Ritchlin, Christopher T.; Tanaka, Yoshiya et al. (2024): Bimekizumab treatment in patients with active psoriatic arthritis and prior inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: 52-week safety and efficacy from the phase III BE COMPLETE study and its open-label extension BE VITAL. In: *RMD open* 10 (1). DOI: 10.1136/rmdopen-2023-003855.

Der minimale klinisch wichtige Unterschied (MCID) HAQ-DI (≥0-35)

PASI90 Woche 16:

In der Bimekizumab Gruppe erreichten 69% und in der Placebo Gruppe 7% einen PASI90. In Woche 52 erreichten in der Bimekizumab- und der Patientengruppe, die in Woche 16 auf Bimekizumab umgestellt wurde 74% den Wert. Den PASI100 erreichten in Woche 52 in beiden Gruppen über 60% der Patienten (65% vs 60%)

SF-36 PSC in Woche 16:

Die Veränderung vom Ausgangswert in der Bimekizumab Gruppe betrug 7.3 und in der Placebo Gruppe 1,4. Die Werte verbesserten sich in Woche 40 in der Bimekizumab Gruppe auf 8.4 und in der Patientengruppe, die in Woche 16 auf Bimekizumab umgestellt wurde auf 7.3.

SF-36 MCID: Spannen: 2,57 bis 3,91 Punkte für Zusammenfassung der physischen Komponente und 3,89 bis 6,05 Punkte für Zusammenfassung der mentalen Komponente.

MDA in Woche 16:

In der Bimekizumab Gruppe erreichten in Woche 16 44% und in der Placebo Gruppe 6% den MDA. Dieser Wert erhöhte sich nach 52 Wochen in der Bimekizumab Gruppe auf 47% und in der Patientengruppe, die in Woche 16 auf Bimekizumab umgestellt wurde 33%.

Die Sekundären Endpunkte wurden alle erreicht und scheinen statistisch signifikant.

Sicherheitsrelevante Aspekte:

Die Studienabbruchrate war gering und vergleichbar in den beiden Gruppen. 97% der Patienten beendeten die Studie bis Woche 16 und 95% traten in die OLE ein. Wie erwartet führte, angesichts der Rolle von IL-17 bei der antimykotischen Schleimhautimmunität, die duale Hemmung von IL-17A und IL-17F mit Bimekizumab tatsächlich zu einer erhöhten Inzidenz von Candida-Infektionen, wie bereits früher dokumentiert wurde. Alle Candida-Infektionen bei mit Bimekizumab behandelten Patienten waren leicht oder mittelschwer und keine Fälle waren systemisch. Die drei häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bis Woche 52 bei Patienten, die die BKZ erhielten, waren Nasopharyngitis Infektionen der oberen Atemwege, und Harnwegsinfektionen.

Tabelle 4: Safty in Week 16 and Week 52 in BE COMPLET and BE VITAL Study

n (%) [EAR]	Weeks 0-16* (Double-blind period)		Weeks 16-52 (Open-label period)		Weeks 0-52 (Overall study period)	
	PBO n=132 (PYAR: 42.5)	BKZ 160 mg Q4W n=267 (PYAR: 87.1)	PBO/BKZ 160 mg Q4W n=121 (PYAR: 60.3)	BKZ 160 mg Q4W n=267 (PYAR: 259.5)	BKZ 160 mg Q4W Total [†] n=388 (PYAR: 339.8)	
Any TEAE	44 (33.3)	108 (40.4)	68 (56.2) (127.7)	175 (65.5) (125.4)	243 (62.6) (126.0)	
Severe TEAEs	0	5 (1.9)	3 (2.5) [‡]	14 (5.2) [‡]	17 (4.4) [‡]	
Study discontinuation due to TEAEs	0	2 (0.7)	6 (5.0) (7.6)	10 (3.7) (3.9)	16 (4.1) (4.8)	
Drug-related TEAEs	4 (3.0)	35 (13.1)	21 (17.4) [‡]	66 (24.7) [‡]	87 (22.4) [‡]	
Serious TEAEs	0	5 (1.9)	8 (6.6) (10.2)	15 (5.6) (6.0)	23 (5.9) (7.0)	
Deaths	0	0	1 (0.8) [‡]	0	1 (0.3) [‡]	
Most frequent TEAEs*						
Coronavirus infection	6 (4.5)	5 (1.9)	7 (5.8) (8.9)	21 (7.9) (8.4)	28 (7.2) (8.5)	
Oral candidiasis	0	7 (2.6)	7 (5.8) (9.0)	17 (6.4) (6.8)	24 (6.2) (7.3)	
Nasopharyngitis	1 (0.8)	10 (3.7)	4 (3.3) (5.0)	19 (7.1) (7.7)	23 (5.9) (7.0)	
Urinary tract infection	3 (2.3)	5 (1.9)	4 (3.3) (5.1)	19 (7.1) (7.7)	23 (5.9) (7.0)	
Serious infections	0	2 (0.7)	3 (2.5) (3.8)	4 (1.5) (1.6)	7 (1.8) (2.1)	
Opportunistic infections	0	0	1 (0.8) (1.3) [‡]	0	1 (0.3) (0.3) [‡]	
Neutropenia	0	4 (1.5) [‡]	0	5 (1.9) (2.0) [‡]	5 (1.3) (1.5) [‡]	
Hypersensitivity	1 (0.8)	7 (2.6)	4 (3.3) (5.1)	15 (5.6) (6.0)	19 (4.9) (5.8)	
Injection site reactions	0	3 (1.1)	0	6 (2.2) (2.4)	6 (1.5) (1.8)	
Adjudicated MACE	0	0	2 (1.7) (2.5) [‡]	0	2 (0.5) (0.6) [‡]	
Malignancies excluding non-melanoma skin cancer	0	0	1 (0.8) (1.3) [‡]	2 (0.7) (0.8) [‡]	3 (0.8) (0.9) [‡]	
Non-melanoma skin cancer	1 (0.8) [‡]	0	0	0	0	

Safety set: No cases of active tuberculosis, definite or probable adjudicated IBD or uveitis were reported. *EARs not available for double-blind period. †Includes patients who switched from PBO to BKZ and only includes TEAEs occurring whilst receiving BKZ. ‡EARs not available. †Sudden death in 54-year-old patient with a history of hypertension, aortic regurgitation, electrocardiogram changes of coronary artery disease; no further information available; no autopsy was performed. †Most frequent adverse events are those occurring in ≥5% of patients in any study arm. †1 oropharyngeal candidiasis; ‡1 neutropenia; ‡1 neutrophil count decreased; ‡4 neutropenia; ‡1 neutrophil count decreased; ‡1 sudden death; †1 cerebral haemorrhage; †1 prostate cancer; †1 endometrial cancer stage I; †1 gastric cancer recurrent; †1 basal cell carcinoma.

Medizinische Leitlinien

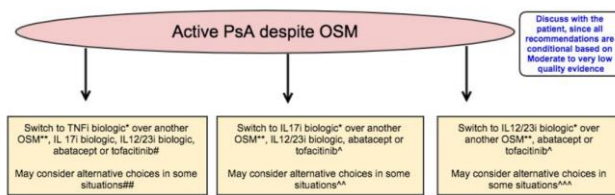
EULAR 2023: Siehe Punkt 2 Wirksamkeit, Standart of Care, EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update

2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis²³: Leitlinien wurden noch nicht aktualisiert (Stand 18.07.2024).

Bimekizumab wurde noch nicht in die Guidelines aufgenommen. IL-17A /17F Inhibitoren werden für die Behandlung der Psoriasis Arthritis noch nicht erwähnt.

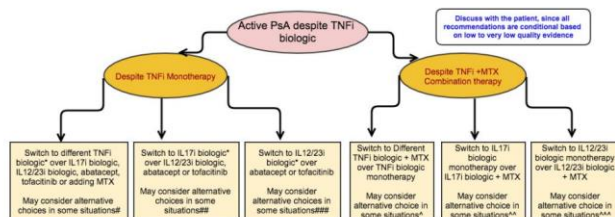
Non-pharmacologic therapies	• physical therapy, occupational therapy, smoking cessation, weight loss, massage therapy, exercise
Symptomatic treatments	• nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, local glucocorticoid injections
OSM	• methotrexate, sulfasalazine, cyclosporine, leflunomide, apremilast
TNFi	• etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol
IL12/23i	• ustekinumab
IL17i	• secukinumab, ixekizumab, brodalumab
CTLA4-ig	• abatacept
JAK inhibitor	• tofacitinib

Figure 1. Pharmacologic, nonpharmacologic, and symptomatic therapies for psoriatic arthritis. Pharmacologic therapies are displayed in the blue boxes and include oral small molecules (OSMs), tumor necrosis factor inhibitor (TNFi) biologics, interleukin-17 inhibitor (IL-17i) biologics, an IL-12/23i biologic, CTLA4-ig, and JAK inhibitor. While there are numerous nonpharmacologic therapies available, 6 of these are addressed in this guideline. Symptomatic therapies include nonsteroidal antiinflammatory drugs, systemic glucocorticoids, and local glucocorticoid injections. Systemic glucocorticoids or local injections are not addressed in this guideline.



* For each biologic, biologic monotherapy is conditionally recommended over biologic + MTX combination therapy.
 ** Add apremilast over switching to apremilast; Switch to another OSM (except apremilast) over adding another OSM
 # Please see Figure 5 for details and treatment options if patient has active PsA despite TNFi biologic.
 ## please see Figure 6 for details and treatment options if patient has active PsA despite IL17i or IL12/23i biologic.
 ### May consider alternatives (indicated in parentheses), if patient has severe psoriasis (IL17i or IL12/23i biologic); has contraindications to TNFi including recurrent infections, congestive heart failure, or demyelinating disease (OSM, IL17i biologic, IL12/23i biologic, abatacept or tofacitinib); prefers oral medications (OSM, tofacitinib) or less frequent administrations (IL12/23i biologic).
 #### May consider alternatives (indicated in parentheses), if patient has concomitant active IBD (IL12/23i biologic); absence of severe psoriasis or PsA (OSM); has recurrent serious infections (abatacept); has recurrent candida infections (tofacitinib); prefers oral medications (OSM, tofacitinib) or less frequent administrations (IL12/23i biologic).
 ##### May consider alternatives (indicated in parentheses), if patient has absence of severe psoriasis or severe PsA (OSM); has recurrent or serious infections (abatacept); prefers oral medications (OSM, tofacitinib).
 The order of listing of various conditional recommendations or of different treatment choices within a conditional statement does not indicate any sequence in which treatment options would be chosen; each conditional statement stands on its own.

Figure 4. Recommendations for the treatment of patients with active psoriatic arthritis (PsA) despite treatment with oral small molecules (OSMs). All recommendations are conditional based on low- to very-low-quality evidence. A conditional recommendation means that the panel believed the desirable effects of following the recommendation probably outweigh the undesirable effects, so the course of action would apply to the majority of the patients, but some may not want to follow the recommendation. Because of this, conditional recommendations are preference sensitive and always warrant a shared decision-making approach. Due to the complexity of management of active PsA, not all clinical situations and choices could be depicted in this flow chart, and therefore we show only the key recommendations. For a complete list of recommendations, please refer to the Results section of the text. For the level of evidence supporting each recommendation, see Table 2 and the related section in the Results. TNFi = tumor necrosis factor inhibitor; IL-17i = interleukin-17 inhibitor; MTX = methotrexate.



* For each biologic, biologic monotherapy is conditionally recommended over biologic + MTX combination therapy.
 # May consider alternatives, if patient has primary TNFi biologic efficacy failure (IL17i biologic, IL12/23i biologic, abatacept, tofacitinib); has TNFi biologic-associated serious adverse event (IL17i biologic, IL12/23i biologic, abatacept, tofacitinib); patients have demonstrated partial response to the current TNFi biologic therapy, especially if the TNFi biologic is a monoclonal antibody (adding MTX); prefers an oral therapy (tofacitinib); has severe psoriasis (IL17i); or prefers patient prefers less frequent drug administration (IL12/23i).
 ## May consider alternatives (indicated in parentheses), if the patient has inflammatory bowel disease (IL12/23i biologic, tofacitinib); prefers IV dosing (abatacept); has recurrent or serious infections (abatacept); prefers an oral therapy (tofacitinib); a history of recurrent candida infections (tofacitinib); or prefers patient prefers less frequent drug administration (IL12/23i).
 ### May consider alternatives (indicated in parentheses), if patient has demonstrated TNFi-associated adverse events, prefers fewer medications or perceives MTX as a burden.
 #### May consider the alternative, IL17i biologic + MTX, if patient had had a partial response to the existing regimen or in patients with concomitant uveitis, as uveitis may respond to MTX therapy. Continuing MTX during the transition to an IL17i biologic was discussed as potentially beneficial to allow the new therapy time to work.
 ##### May consider the alternative, IL12/23i biologic + MTX, if patient had had a partial response to the existing regimen or in patients with concomitant uveitis, as uveitis may respond to MTX therapy. Continuing MTX during the transition to an IL12/23i biologic was discussed as potentially beneficial to allow the new therapy time to work.
 The order of listing of various conditional recommendations or of different treatment choices within a conditional statement does not indicate any sequence in which treatment options would be chosen; each conditional statement stands on its own.

Figure 5. Recommendations for the treatment of patients with active psoriatic arthritis (PsA) despite treatment with a tumor necrosis factor inhibitor (TNFi) as monotherapy or as combination therapy with methotrexate (MTX). All recommendations are conditional based on low- to very-low-quality evidence. A conditional recommendation means that the panel believed the desirable effects of following the recommendation probably outweigh the undesirable effects, so the course of action would apply to the majority of the patients, but some may not want to follow the recommendation. Because of this, conditional recommendations are preference sensitive and always warrant a shared decision-making approach. Due to the complexity of management of active PsA, not all clinical situations and choices could be depicted in this flow chart, and therefore we show only the key recommendations. For a complete list of recommendations, please refer to the Results section of the text. For the level of evidence supporting each recommendation, see Table 3 and the related section in the Results. IL-17i = interleukin-17 inhibitor; IV = intravenous.

GRAPPA Guidelines²⁴:

Bei der Beurteilung von Patienten mit PsA müssen alle Krankheitsbereiche berücksichtigt werden, einschliesslich der peripheren Arthritis, der axialen Erkrankung, der Enthesitis, der Daktylitis, der Hautpsoriasis, der psoriatischen Nagelerkrankung, der Uveitis und der entzündlichen Darmerkrankung

²³ Singh, Jasvinder A.; Guyatt, Gordon; Ogdie, Alexis; Gladman, Dafna D.; Deal, Chad; Deodhar, Atul et al. (2019): Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. In: *Arthritis care & research* 71 (1), S. 2–29. DOI: 10.1002/acr.23789.

²⁴ Coates, Laura C.; Soriano, Enrique R.; Corp, Nadia; Bertheussen, Heidi; Callis Duffin, Kristina; Campanholo, Cristiano B. et al. (2022): Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. In: *Nature reviews. Rheumatology* 18 (8), S. 465–479. DOI: 10.1038/s41584-022-00798-0.

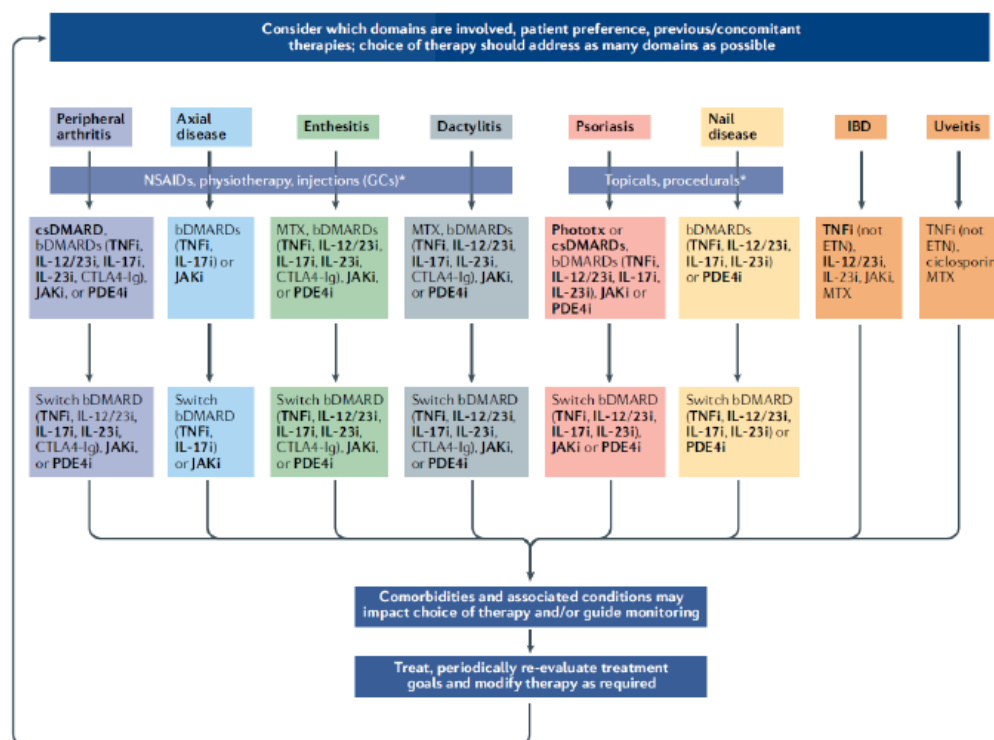
(IBD). Die Auswirkungen der Erkrankung auf Schmerzen, Funktion, Lebensqualität und strukturelle Schäden sollen untersucht werden.

Die Wahl der Therapie für einen Patienten soll die spezifischen Symptome bzw. die betroffenen Krankheitsbereiche berücksichtigen. Die GRAPPA Guidelines haben für die wichtigsten Bereiche der PsA evidenzbasierte Therapieempfehlungen erarbeitet.

On the basis of current

evidence, the efficacies of IL-17 inhibitors and TNF inhibitors are comparable for the peripheral arthritis domain in patients with an inadequate response to csDMARDs. Superiority of a JAK inhibitor (given at the higher of two doses) over a TNF inhibitor for some, but not all, peripheral arthritis outcomes was seen in a single RCT¹³; consistent superiority of JAK inhibitors over other bDMARDs is yet to be shown. Based on the evidence, including head-to-head studies, TNF inhibitors, IL-17 inhibitors and JAK inhibitors are equally recommended. There are no current head-to-head studies comparing IL-23 inhibitors with other bDMARDs or JAK inhibitors. Although IL-23 inhibition is still strongly recommended, it might be considered slightly lower in terms of recommendations for use in patients with peripheral arthritis.

For example, the available IL-17 inhibitors (the IL-17A inhibitors secukinumab and ixekizumab and the IL-17 receptor A inhibitor brodalumab) are considered 'IL-17 inhibitors'; the IL-17A/F inhibitor bimekizumab, which is in development, would likely be added to this group in the future unless data suggest otherwise.



Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

In Studie 1 wurde Bimekizumab mit Adalimumab verglichen. Es handelt sich dabei aber um einen numerischen Vergleich, da die Studie nicht für einen statistischen Vergleich von Adalimumab mit Bimekizumab ausgelegt war. Der Vergleich zeigt, dass numerisch beide ähnlich wirksam sind.

Es liegen keine anderen direkten Vergleichsstudien vor.

Die Wirksamkeit von Bimekizumab im indirekten Vergleich zu anderen Therapieoptionen wurde anhand von Netzwerk-Meta-Analysen (NMA) in Woche 16 und anhand von Matching-adjustierten indirekten Vergleichen (MAIC) nach 52 Wochen untersucht.

Indirekter Vergleich mit Guselkumab²⁵:

According to established MAIC methods, bimekizumab demonstrated a higher likelihood of achieving stringent clinical efficacy outcomes than guselkumab Q4W and Q8W in patients with PsA who were bDMARD-naive (for ACR50, ACR70, and MDA) and guselkumab Q8W (for all ACR and MDA) in patients who were TNFi-IR.

Indirekter Vergleich mit Secukinumab²⁶:

On the basis of MAIC analysis, bimekizumab demonstrated favorable efficacy for the ACR70 outcome compared to secukinumab 150 mg and 300 mg in patients with PsA who were bDMARD-naive. In patients with PsA who were TNFi-IR, bimekizumab demonstrated a favorable efficacy for all measured outcomes compared to secukinumab 150 mg, and for ACR50 and MDA outcomes compared to secukinumab 300 mg.

Indirekter Vergleich mit Ustekinumab²⁷:

Using MAIC methodology, bio-naive patients treated with Bimekizumab had a higher probability of achieving ACR20/50/70 response than patients who received Ustekinumab 45mg and 90mg.

CADTH²⁸:

The results from the MAIC were highly uncertain, at risk of unmeasured bias, and were also of limited applicability to the clinical context due to the inclusion of only some of the treatment options available in the Canadian context.

CDEC noted that there was no adequate direct evidence available to assess the safety and efficacy of bimekizumab versus other bDMARDs or targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (tsDMARDs) for the treatment of PsA. Indirect evidence was available from 2 indirect treatment comparisons (ITCs) (1 sponsor-submitted NMA and 1 matching-adjusted indirect comparison [MAIC]) that examined the comparative short-term efficacy and safety of bimekizumab versus other bDMARDs or tsDMARDs. The ITCs were limited by the heterogeneity in the study designs and patient populations across the included studies and by the uncertainty in the indirect estimates of effect. Given these limitations, there remains uncertainty in the comparative efficacy and safety of bimekizumab compared to other available bDMARD and tsDMARD therapies

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Bimekizumab wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, multi-zentrischen, Phase-III-Studien bei Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren mit aktiver Psoriasis-Arthritis beurteilt. In beiden Studien konnte die Verbesserung der Ansprechraten bei TNFi naiven Patienten sowie bei Patienten die auf eine vorgängige Behandlung mit einem TNFi unzureichend angesprochen oder diesen nicht vertragen hatten TNFi-IR, für ACR50/70, MDA, PASI90/100, vdHmTSS, HAQ-DI und SF36 gezeigt werden und bis in die Woche 52 aufrechterhalten werden. Head to Head Studien, welche einen direkten Vergleich ermöglichen und nicht nur auf numerischen Daten beruhen, sind dem BAG keine bekannt. In der BE VITAL OLE-Studie wurde die Behandlung mit Bimekizumab von Patienten mit aktiver PsA über zwei Jahre untersucht, um die Langzeitwirksamkeit und die Langzeitsicherheit zu prüfen.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

BIMZELX ist als 2er Packung mit Fertigspritze zu 160 mg und Fertigten zu 160 mg auf dem Markt.

²⁵ Warren, Richard B.; McInnes, Iain B.; Nash, Peter; Grouin, Jean-Marie; Lyris, Nikos; Willems, Damon et al. (2024): Comparative Effectiveness of Bimekizumab and Guselkumab in Patients with Psoriatic Arthritis at 52 Weeks Assessed Using a Matching-Adjusted Indirect Comparison. In: *Rheumatology and therapy* 11 (3), S. 829–839. DOI: 10.1007/s40744-024-00659-0.

²⁶ Mease, Philip J.; Warren, Richard B.; Nash, Peter; Grouin, Jean-Marie; Lyris, Nikos; Willems, Damon et al. (2024): Comparative Effectiveness of Bimekizumab and Secukinumab in Patients with Psoriatic Arthritis at 52 Weeks Using a Matching-Adjusted Indirect Comparison. In: *Rheumatology and therapy* 11 (3), S. 817–828. DOI: 10.1007/s40744-024-00652-7.

²⁷ Maese PJ et al: Maese PJ et al; A matching-adjusted Indirect Comparison of the Efficacy of Bimekizumab (IL17A/F Inhibitor) and Ustekinumab (IL-12/23 inhibitor) at 52 weeks for the treatment of psoriatic arthritis; in Acacemy of Managed Care Pharmacy Annual Meeting 15-18 April 2024, New Orleans, Louisiana.

²⁸ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: Reimbursement Recommendation Bimekizumab (Bimzelx). Online verfügbar unter https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2024/SR0803%20Bimzelx%20PsA_Rec_final.pdf, zuletzt geprüft am 24.07.2024.

Die empfohlene Dosierung für erwachsene Patienten mit PsA beträgt 160 mg alle 4 Wochen. Für PsA Patienten mit gleichzeitig bestehender mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ist die empfohlene Dosis die gleiche wie für Plaque-Psoriasis [320 mg (verabreicht als 2 subkutane Injektionen zu jeweils 160 mg) in Woche 0, 4, 8, 12, 16 und danach alle 8 Wochen].

Die Zulassungsinhaberin beantragt neu jeweils eine 1er Packung des Fertigpens und der Fertigspritze. Diese sind aber nur für die erste Applikation zweckmässig, danach sollten die 2er Packungen verwendet werden, da diese aufgrund des Vertriebsanteils günstiger sind bei einer Dauertherapie. Die empfohlene Dosis Bimzelx für erwachsene Patienten mit Plaque-Psoriasis beträgt 320 mg (verabreicht als 2 subkutane Injektionen zu jeweils 160 mg). Daher ist die 1er Packung bei Plaque Psoriasis nicht wirtschaftlich und es wird in dieser Indikation nur die 2er Packung vergütet.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA²⁹:

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 [fungus] 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 authorised for use in the EU.

FDA:

Von der FDA gibt es keine Assessment Reports für Indikationserweiterungen. BIMZELX ist bei der FDA nur für die Behandlung von Plaque-Psoriasis zugelassen.

Beurteilung ausländischer Institute

IQWiG und G-BA³⁰:

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

Tabelle 5: Bimekizumab - Wahrscheinlichkeit und Ausmass des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmass des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD ^b -Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^c	ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein Interleukin-Inhibitor (Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorübergehende Therapie mit bDMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben	der Wechsel auf ein anderes bDMARD (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat	Zusatznutzen nicht belegt

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.
b. Hiermit sind csDMARDs gemeint.
c. Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naive Patientinnen und Patienten.

bDMARD: biologisches DMARD; csDMARD: konventionelles synthetisches DMARD; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor

NICE³¹:

Bimekizumab alone or with methotrexate, is recommended as an option for treating active psoriatic arthritis (defined as peripheral arthritis with 3 or more tender joints and 3 or more swollen joints) in adults whose condition has not responded well enough to disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) or who cannot tolerate them. It is recommended only if they have had 2 conventional DMARDs and:

- *at least 1 biological DMARD or*

²⁹ EMA EPAR_PsA_Bimzelx: Bimzelx, INN-bimekizumab 2023.

³⁰ G-ba.de_Bimekizumab. Online verfügbar unter https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6806/2023_06_29_Modul3C_Bimekizumab.pdf, zuletzt geprüft am 24.07.2024.

³¹ National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2023): Bimekizumab for treating active psoriatic arthritis. Online verfügbar unter <https://www.nice.org.uk/guidance/ta916/resources/bimekizumab-for-treating-active-psoriatic-arthritis-pdf-82615490496709>, zuletzt geprüft am 24.07.2024.

- *tumour necrosis factor (TNF)-alpha inhibitors are contraindicated but would otherwise be considered (as described in NICE's technology appraisal guidance on etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis).*
- *Bimekizumab is recommended only if the company provides it according to the commercial arrangement.*

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

SMC³²:

SMC restriction: Use in patients with active psoriatic arthritis who have not responded adequately to two conventional DMARDs, given either alone or in combination.

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

NCPE³³:

The HSE has approved reimbursement following confidential price negotiations; June 2023

HAS³⁴:

Compte tenu :

- *De la démonstration d'une supériorité par rapport au placebo chez les patients naïfs d'anti-TNF et chez les patients en échec d'anti-TNF ;*
- *Mais de l'absence de supériorité démontrée en termes d'efficacité par rapport aux anti-TNF, et du recul plus important avec ces médicaments (AMM de l'éta nercept datant de 2003) ;*

La Commission considère qu'en cas d'échec d'un traitement de fond conventionnel (soit en 2ème ligne de traitement), les anti-TNF doivent être privilégiés en première intention.

La place de BIMZELX (bimekizumab) est à réserver principalement dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant eu une réponse inadéquate ou une intolérance à un DMARD dont au moins un anti-TNF, c'est-à-dire en 3ème ligne et plus de traitement.

CADTH³⁵:

Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) assessment of selected outcomes from the BE OPTIMAL and BE COMPLETE trials concluded with high certainty that treatment with bimekizumab results in an increase in the proportion of patients who experience at least a 20%, 50%, and 70% improvement in American College of Rheumatology response criteria (ACR20, ACR50, and ACR70), and MDA when compared with placebo in patients with no prior exposure to biologics and patients with a history of inadequate response or intolerance to 1 or 2 TNFi. In addition, based on the evidence from the 2 trials, adults with PsA who receive bimekizumab 160 mg every 4 weeks were more likely to demonstrate clinically meaningful improvements in dermatological manifestations (i.e., psoriasis), physical function, HRQoL, and pain at week 16. Results were generally consistent whether patients were biologic-naïve or TNFi-experienced. Evidence that bimekizumab reduces the number of musculoskeletal manifestations (e.g., enthesitis, dactylitis, or swollen joints) was less certain as per the GRADE assessment, but demonstrated a consistent direction of effect. CDEC noted that bimekizumab is an additional treatment option for adult patients with active PsA. However, with the lack of direct evidence with relevant comparators and the uncertainty in the results

³² SMC bimekizumab-bimzelx-abb-final-oct-2023-for-website. Online verfügbar unter <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7939/bimekizumab-bimzelx-abb-final-oct-2023-for-website.pdf>, zuletzt geprüft am 24.07.2024

³³ NCPE: Bimekizumab (Bimzelx®). HTA ID: 21052 | National Centre for Pharmacoeconomics. Online verfügbar unter <https://www.ncpe.ie/bimekizumab-bimzelx-hta-id-21052/>, zuletzt geprüft am 24.07.2024.

³⁴ HAS AVIS SUR LES MÉDICAMENTS: BIMZELX (bimekizumab) - Rhumatisme psoriasique 2024. Online verfügbar unter https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20359_BIMZELX_RP_PIC_EI_AvisDef_CT20359.pdf, zuletzt geprüft am 24.07.2024.

³⁵ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: Reimbursement Recommendation Bimekizumab (Bimzelx). Online verfügbar unter https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2024/SR0803%20Bimzelx%20PsA_Rec_final.pdf, zuletzt geprüft am 24.07.2024.

from the sponsor-submitted ITCs, it is uncertain whether bimekizumab has any particular advantages over existing bDMARD or tsDMARD treatment options for active PsA.

Expertengutachten

Es liegen zwei Expertengutachten vor.

Zusammengefasst:

Äussert sich zum ungedeckten medizinischen Bedarf bei der Behandlung von Patienten mit PsA, den es trotz den verfügbaren IL-17A- und IL-12/IL-23-Inhibitoren gibt. Trotz den Erfolgen, den diese Arzneimittel brachten, gibt es immer wieder Patienten, die auf diese Therapien nicht ansprechen. Oft betrifft das Versagen entweder die PsA oder die Hautpsoriasis. Er sieht einen signifikanten Mehrwert in der zusätzlichen Hemmung von IL-17F mit Bimekizumab für Behandlung der Symptome und Zeichen der PsA, sowie für die Verhinderung der Gewebsschäden durch unkontrollierte Entzündung. «Die Ergebnisse der Registrierungsstudien zeigen eine sehr hohe Wirksamkeit bei der PsA und den anderen Manifestationen wie Enthesitiden und Daktylitiden, die sogar höher ausfällt als jene der bisher zugelassenen Präparate.»

Zusammengefasst:

Beschreibt die Behandlung der PsA als eine der grössten Herausforderungen bei der Behandlung von entzündlichen Rheumaerkrankungen. Viele Patienten können mit den aktuell verfügbaren Therapien ihre Krankheit nicht ausreichend kontrollieren und sind refraktär oder sie leiden trotz hohen bis maximale Dosen unter einem Wirkungsverlust. Sowohl für die dermatologische als auch bei der Gelenkkontrolle werden oft die Dosen erhöht oder die Dosierintervalle verkürzt. Da jeder Mensch unterschiedlich auf die verschiedenen Wirkungsweisen anspricht und es kein universell wirksames Medikament gibt, stellt der zusätzliche Wirkmechanismus von Bimekizumab eine wertvolle therapeutische Alternative dar. Bei chronischen Krankheiten ist es wichtig, so viele Wirkstoffe wie möglich zur Verfügung zu haben, um die individuellen Bedürfnisse der Patienten bestmöglich abdecken zu können.

Medizinischer Bedarf

Unter Psoriasis-Arthritis (PsA) versteht man chronisch-entzündliche, zumeist schubweise verlaufende, seronegative Oligo- bzw. Polyarthritiden, die in die Gruppe der Spondyloarthropathien subsummiert werden. Neben der Haut- (Psoriasis) und Gelenkmanifestation können die entzündlichen Veränderungen den gelenknahen Ansatz von Sehnen, Bändern und Gelenkkapseln betreffen; ebenso den Knochen und periostale Strukturen. Bis zu 40% der Personen, die psoriatische Hautveränderungen aufweisen, haben auch eine begleitende Arthritis. Folgen einer chronischen Entzündung sind bei fehlender Therapie die Zerstörung der Gelenke und eine damit einhergehende Funktionseinschränkung sowie Bewegungsschmerzen. Der Beginn einer PsA kann grundsätzlich in jedem Alter erfolgen. Die Erkrankung manifestiert sich häufig zwischen dem 45. und 55. Lebensjahr.

Die Linderung der entzündlichen Aktivität, eine Verminderung der radiologischen Progression und der Erhalt der langfristigen Gelenkfunktion sind Therapieziele. Ferner gilt es zu jedem Zeitpunkt die Lebensqualität der Patienten, die kumulative Belastung sowie das Vorhandensein weiterer Komorbidität zu berücksichtigen. Das medikamentöse Spektrum weist folgende Wirkstoffe aus unterschiedlichen Gruppen auf (nicht abschliessend):

- NSAR (nichtsteroidale Antirheumatika)
- Glucocorticoide
- **csDMARD** (conventional synthetic Disease modifying antirheumatic drugs):
 - Methotrexat (MTX)
 - Sulfasalazin
 - Leflunomid
 - Goldverbindungen (bspw. Natrium-aurothiomalat)
- **bDMARD** (biological DMARD):
 - TNF- α -Antagonisten (Etanercept, Infliximab, Adalimumab u.a.)
 - Interleukin-(IL-)12/23-Antagonisten (Ustekinumab [STELARA]), Interleukin-(IL-)23-Antagonisten (Guselkumab [TREMIFYA]), Risankizumab [SKYRIZI])

- IL-17-Antagonisten (Secukinumab [COSENTYX], Ixekizumab [TALTZ], Bimekizumab [BIMEZLX])
- **tsDMARD** (targeted synthetic DMARD):
 - Phosphodiesterase-4-Inhibitoren (Apremilast [OTEZLA])
 - JAK Inhibitoren (Tofacitinib [XELJANZ], Upadacitinib [RINVOQ])

Laut EMA Assessment Report erreicht trotz diverser Therapiealternativen ein deutlicher Anteil an PsA Patienten nach 1 Jahr Behandlung keine klinische Remission. Es besteht weiterhin ein medizinischer Bedarf an zusätzlichen Therapiealternativen für PsA-Patienten, welche derzeit verfügbaren Therapien nicht vertragen oder bei denen bisherige Therapien unzureichend wirksam waren.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

BIMZELX ist mit zweckmässiger Packungsgrösse und Stärke auf dem Markt. Es werden neue Wirkstoffe benötigt, da trotz diverser Therapiealternativen ein deutlicher Anteil an PsA Patienten nach 1 Jahr Behandlung keine klinische Remission erreicht. Der genaue Platz von Bimzelx in der Therapie der Psoriasis Arthritis ist noch nicht vollständig geklärt, da direkte Vergleichsdaten mit Therapiealternativen fehlen.

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 1. 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 Psoriasis Arthritis für 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. 58'688.99
TALTZ (Ixekizumab)	80	1	Fr. 1'038.37	80 mg	66.18	5'294.29	Fr. 68'717.84
STELARA (Ustekinumab)	45	1	Fr. 3'074.64	45 mg	22.39	1'007.68	Fr. 68'849.97
TREMFYA (Guselkumab)	100	1	Fr. 2'036.96	100 mg	33.09	3'308.93	Fr. 67'401.55

SKYRIZI (Risankizumab)	150	1	Fr. 3'085.45	150 mg	22.39	3'358.93	Fr. 68'681.34	
COSENTYX (Secukinumab)	150	2	Fr. 1'074.57	150 mg	65.00	9'750.00	Fr. 34'923.52	
	300	1	Fr. 1'074.57	300 mg	65.00	19'500.00	Fr. 69'847.05	
50:50 (150mg:300mg) Gewichtung der Dosierung							Fr. 52'385.29	
BIMZELX (Bimekizumab)	160	2		160 mg	65.18	10'428.57	Fr. 0.00	
Preis 5 JTK Skyrizi: entspricht 5 JTK -410_70 CHF wegen einmaliger Rückerstattung auf 1_ Packung.							TQV-Niveau	Fr. 64'120.83
							TQV-Preis	Fr. 1'967.54

- ENBREL, REMICADE, HUMIRA und CIMZIA sind Therapiealternativen, aber bereits patentabgelaufen. Sie werden deshalb im TQV nicht berücksichtigt,
- ohne Innovationszuschlag,
- der wirtschaftliche Preis in der Nebenindikation PsA wird über den TQV-Preis der Nebenindikation PsA festgesetzt. Da der TQV in der Nebenindikation höher als der FAP der Hauptindikation ist, ist BIMZELX in der Nebenindikation PsA wirtschaftlich,
- zu FAP von:

BIMZELX	FAP [Fr.]
Inj Lös 160mg/ml Fertspr, 1 Fertspr 1 ml	958.13
Inj Lös 160mg/ml Fertpen, 1 Fertpen 1 ml	958.13
Inj Lös 160mg/ml Fertspr, 2 Fertspr 1 ml	1'916.26
Inj Lös 160mg/ml Fertpen, 2 Fertpen 1 ml	1'916.26

- 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 (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.

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

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

Psoriasis Arthritis

„Alleine oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis Arthritis, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARD) unzureichend angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben.

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

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

Folgende Indikationscodes sind an den Krankenversicherer zu übermitteln: 21476.02/ 21477.02“,

- ohne Auflagen.