

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)
Bimekizumab (Plaque-Psoriasis)

Vom 3. März 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 3	
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Bimekizumab (Bimzelx) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	17
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	19
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	19
2.4	Therapiekosten	19
3.	Bürokratiekostenermittlung	25
4.	Verfahrensablauf	26

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Bimekizumab ist der 15. September 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 25. August 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen

Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Bimekizumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Bimekizumab (Bimzelx) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 03.03.2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine konventionelle Therapie nicht infrage kommt
 - Adalimumab oder Guselkumab oder Ixekizumab oder Secukinumab

- b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben
 - Adalimumab oder Brodalumab oder Guselkumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Risankizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Patientenpopulation a)

Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen, sind neben Bimekizumab grundsätzlich die Biologika Adalimumab, Brodalumab, Guselkumab, Ixekizumab, Certolizumab pegol, Secukinumab, Tildrakizumab und Risankizumab zugelassen.

Patientenpopulation b)

Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen haben, sind neben Bimekizumab grundsätzlich die *TNF-alpha-Inhibitoren* Adalimumab, Infliximab, Certolizumab pegol und Etanercept, die Interleukin-Antagonisten Brodalumab, Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab, Ustekinumab, Tildrakizumab und Risankizumab der *Phosphodiesterase-Inhibitor* Apremilast sowie der Wirkstoff Dimethylfumarat zugelassen.

- zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommen keine nicht-medikamentösen Therapien in Betracht.
- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Apremilast vom 6. August 2015.
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Secukinumab vom 27. November 2015.
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Secukinumab vom 17. August 2017.
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Ixekizumab vom 17. August 2017.
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Brodalumab vom 1. März 2018.
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Dimethylfumarat vom 16. März 2018.
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Guselkumab vom 17. Mai 2018.
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Tildrakizumab vom 2. Mai 2019.
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Risankizumab vom 22. November 2019.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Gemäß Zulassung sind jene Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Bimekizumab wird daher in zwei Patientengruppen unterteilt: Patientengruppe a) umfasst erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen. Patientengruppe b) umfasst erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Patientenpopulation a)

Die deutsche Leitlinie zur Behandlung der Plaque-Psoriasis² empfiehlt für Patienten in der systemischen First-Line-Therapie, bei denen konventionelle First-Line-Therapien (z.B. Fumarsäureester, Methotrexat, Ciclosporin) keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten lassen, die Behandlung mit den TNF-alpha-Inhibitoren Adalimumab oder Certolizumab bzw. den Interleukin-Inhibitoren Brodalumab, Guselkumab, Ixekizumab, Risankizumab, Secukinumab oder Tildrakizumab.

Die Interleukin-Inhibitoren Brodalumab, Guselkumab, Ixekizumab, Risankizumab, Secukinumab und Tildrakizumab wurden im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V im Teilanwendungsgebiet der systemischen First-Line-Therapie bewertet. Dabei konnten Guselkumab, Ixekizumab und Secukinumab einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Fumarsäureestern zeigen. Demzufolge sind die genannten Biologika für Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen, als zweckmäßig anzusehen. Somit sind neben Adalimumab und Secukinumab auch Guselkumab und Ixekizumab Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Interleukin-Antagonisten Brodalumab, Tildrakizumab und Risankizumab konnten hingegen im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V jeweils keinen Zusatznutzen gegenüber den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigen, sodass diese nicht als gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen angesehen werden.

Der TNF-alpha-Inhibitor Certolizumab besitzt seit 2018 eine Zulassung für die Indikation Plaque-Psoriasis. Für den Wirkstoff liegen keine vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Certolizumab ist daher kein Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

² Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG). Therapie der Psoriasis vulgaris; S3-Leitlinie; Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 013-001. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 2021. [Zugriff: 21.01.2022]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001l_S3_Therapie-Psoriasis-vulgaris_2021-07.pdf

Vor dem Hintergrund der verfügbaren Evidenz werden daher für Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen, die Biologika Adalimumab, Guselkumab, Ixekizumab und Secukinumab als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Fortführung einer unzureichenden Therapie nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Patientenpopulation b)

Patientengruppe b) umfasst Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Dies bezieht sich sowohl auf konventionelle Wirkstoffe als auch auf Biologika.

Gemäß der deutschen Leitlinie zur Behandlung der Plaque-Psoriasis² werden für Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, die Biologika Adalimumab, Brodalumab, Certolizumab, Guselkumab, Ixekizumab, Infliximab, Risankizumab, Secukinumab, Tildrakizumab und Ustekinumab sowie das nicht-Biologikum Apremilast empfohlen.

Die Interleukin-Antagonisten Brodalumab, Guselkumab, Ixekizumab, Risankizumab und Secukinumab erhielten im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für die Behandlung von Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, einen Zusatznutzen und sind inzwischen in der Versorgung etabliert. Daher sind sie Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für den Interleukin-Antagonisten Tildrakizumab konnte im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden. Der TNF-alpha-Inhibitor Certolizumab besitzt seit 2018 eine Zulassung für die Indikation Plaque Psoriasis. Für den Wirkstoff liegen keine vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Certolizumab ist daher kein Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für den Einsatz von Apremilast, Etanercept, Infliximab und Ustekinumab findet sich nur eine nachrangige, schwächere Empfehlung. Von Patientengruppe b) sind jedoch auch Patientinnen und Patienten umfasst, für die die bevorzugten Optionen nicht (mehr) infrage kommen, weshalb Ustekinumab und Infliximab Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind. Für Etanercept zeigt sich anhand der vorliegenden Evidenz eine geringere Wirksamkeit gegenüber den anderen in dieser Indikation zugelassenen Biologika. Vor dem Hintergrund der Verfügbarkeit von wirksameren Alternativen mit guter Evidenzlage wird Etanercept nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im zu betrachtenden Anwendungsgebiet angesehen. Für den Phosphodiesterase-Inhibitor Apremilast konnte im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V kein Zusatznutzen gegenüber den als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Biologika festgestellt werden, da keine vergleichende Studie vorgelegt wurde. Daher ist Apremilast ebenfalls nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.

Vor dem Hintergrund der verfügbaren Evidenz werden daher für Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, die Biologika Adalimumab, Brodalumab, Guselkumab, Infliximab, Ixekizumab, Risankizumab, Secukinumab und Ustekinumab als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Fortführung einer unzureichenden Therapie nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Bimekizumab wie folgt bewertet:

- a) Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen, liegt für Bimekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Secukinumab bzw. Adalimumab ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen vor.
- b) Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, liegt für Bimekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Secukinumab bzw. Adalimumab ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Bimekizumab die Ergebnisse der beiden Studien BE SURE und BE RADIANT vorgelegt.

Bei den Studien BE SURE und BE RADIANT handelt es sich um randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelt verblindete Studien, in denen 2 unterschiedliche Dosierungsintervalle von Bimekizumab mit Adalimumab (BE SURE) bzw. Secukinumab (BE RADIANT) bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque Psoriasis verglichen werden. Der Schweregrad der Plaque-Psoriasis wurde definiert als Körperoberfläche [Body Surface Area, BSA] ≥ 10 % und Psoriasis Area and Severity Index [PASI] ≥ 12 und Investigator's Global Assessment [IGA] ≥ 3 auf einer Fünf-Punkte-Skala. Die vorgelegte Schweregraddefinition stellt eine hinreichende Abbildung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis dar.

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

In die Studie BE RADIANT wurden insgesamt 743 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit Bimekizumab Q4W (N = 373) und Secukinumab Q4W (N = 370) zugeteilt. Das Design der Studie umfasst eine Screeningphase (2 bis 5 Wochen), der sich eine 48-wöchige aktiv kontrollierte, doppelt verblindete Behandlungsphase anschloss. Nach den ersten 16 Behandlungswochen wurden die Patientinnen und Patienten des Bimekizumab-Q4W-Arms randomisiert in einem Verhältnis von 1:2 einer Behandlung mit Bimekizumab in 4-wöchigen Intervallen (Q4W, N = 147) bzw. 8-wöchigen Intervallen (Q4W/Q8W, N = 215) zugeteilt. Die vorliegende Bewertung basiert auf

den Daten der aktiv kontrollierten Behandlungsphase. Wie auch im Fall der Studie BE SURE wird der Bimekizumab-Q4W-Arm aufgrund der nicht zulassungskonformen Dosierung für die Bewertung nicht herangezogen.

In beide Studien wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die nach Einschätzung des Prüfarztes eine systemische Therapie und / oder Fototherapie infrage kam und für die eine Therapie mit der jeweiligen Vergleichsmedikation (Adalimumab bzw. Secukinumab) gemäß lokaler Fachinformation geeignet war. Die Populationen der beiden Studien waren demnach jeweils weiter gefasst als die Populationen der hier adressierten Patientengruppen a) und b). Der pharmazeutische Unternehmer legt deshalb die Ergebnisse jeweils einer Teilpopulation entsprechend der Patientengruppenaufteilung des G-BA vor.

Der pharmazeutische Unternehmer schließt in die Auswertung für Patientengruppe a) diejenigen Patientinnen und Patienten der beiden Studien BE SURE und BE RADIANT ein, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch keine systemische Psoriasis-Therapie erhalten hatten und laut pharmazeutischem Unternehmer nicht für eine konventionelle Therapie infrage kamen. Die für Patientengruppe a) herangezogenen Teilpopulationen entsprechen für beide Studien etwa einem Drittel der ursprünglich auf die Studienarme randomisierten Patientinnen und Patienten. Insgesamt erfüllten in der Studie BE SURE 45 Patienten im Bimekizumabarm und 49 Patienten im Adalimumabarm die Einschlusskriterien für die Patientengruppe a). In der Studie BE RADIANT waren es 58 Patienten im Bimekizumabarm und 98 Patienten im Secukinumabarm.

Für Patientengruppe b) werden diejenigen Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses bereits eine systemische Psoriasis-Therapie erhalten und diese aufgrund von unzureichendem Ansprechen und / oder Unverträglichkeit abgesetzt hatten. Die für die Patientenpopulation b) herangezogene Teilpopulation umfasst in der Studie BE SURE im Bimekizumabarm 87 und im Adalimumabarm 84 Patientinnen und Patienten, was in etwa der Hälfte der ursprünglich auf die Studienarme randomisierten Patientinnen und Patienten entspricht. In der Studie BE RADIANT lag dieser Anteil bei ca. 60 %, mit 128 Patientinnen und Patienten im Bimekizumabarm und 228 Patientinnen und Patienten im Secukinumabarm.

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

Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten (48 und 24 Wochen) ist eine metaanalytische Zusammenfassung der Studie BE RADIANT und der Studie BE SURE nicht sachgerecht.

Da beide Studien aber jeweils aussagekräftige Daten gegenüber einem Komparator der gleichermaßen zweckmäßigen Vergleichstherapien Adalimumab und Secukinumab liefern, werden beide Studien zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Bei einer chronischen Erkrankung wie der Plaque-Psoriasis sind längere Studiendauern aufgrund der längeren Beobachtungszeit von besonderer Bedeutung, da die Nachhaltigkeit der Effekte besser eingeschätzt werden kann.

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine konventionelle Therapie nicht infrage kommt

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Bis Woche 24 bzw. 48 traten in den Studien BE SURE und BE RADIANT keine Todesfälle auf.

Morbidität

Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Der PASI dient in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrades der Psoriasis-Erkrankung. Die Symptome Rötung, Dicke und Schuppung der Haut werden jeweils für die Körperregionen Kopf, Rumpf, Arme und Beine vom Arzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 4 (sehr schwer) bewertet. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der PASI-Score kann zwischen 0 (keine Psoriasis- Anzeichen) und 72 liegen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PASI-Scores von Studienbeginn zu Woche 48 (Studie BE RADIANT) und zu Woche 24 (Studie BE SURE) um jeweils 100 % (PASI 100), 90 % (PASI 90) und 75 % (PASI 75) herangezogen.

Remission (PASI 100)

Für den Endpunkt Remission, ermittelt über den PASI 100, zeigt sich in beiden Studien ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Bimekizumab. Dieser ist allerdings bei der längeren Studie BE RADIANT geringer als in der Studie BE SURE.

Response (PASI 90 und PASI 75)

Für den Endpunkt Response, ermittelt über den PASI 90, zeigt sich in beiden Studien ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Bimekizumab. Dieser ist allerdings bei der längeren Studie BE RADIANT geringer als in der Studie BE SURE.

Beim Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PASI-Scores um 75 % im Vergleich zum Studienbeginn (PASI 75) zeigt sich in der Studie BE SURE ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Bimekizumab. In der längeren Studie BE RADIANT zeigt sich allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (Kopfhaut-IGA = 0)

Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (Kopfhaut-IGA = 0) zeigt sich in der Studie BE SURE zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab. Für die längere Studie BE RADIANT zeigt sich allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (mNAPSI 100)

Eine Reduktion im mNAPSI um 100 % (mNAPSI 100), welche einen kompletten Rückgang der Nagel-Psoriasis beschreibt, wird als patientenrelevant erachtet. Es zeigt sich für den

mNAPSI 100 bei Patienten, bei denen zu Studienbeginn ein Nagelbefall vorlag, in beiden Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Bimekizumab.

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

Das Vorliegen einer Plaque-Psoriasis im Bereich der Handflächen und Fußsohlen wurde mittels pp-IGA erhoben. Dabei handelt es sich um eine standardisierte globale Einschätzung und Bewertung der Schwere der Symptome Rötung, Dicke und Abschuppung der Handflächen- und Fußsohlenpsoriasis auf einer numerischen Skala von 0 (gar nicht) bis 4 (sehr stark) durch den Prüfarzt. Die Erfassung der Beteiligung im Bereich der Handflächen und Fußsohlen wird als patientenrelevant eingeschätzt, insbesondere die Erscheinungsfreiheit an Handflächen und Fußsohlen (pp-IGA von 0). Für den Endpunkt pp-IGA = 0 zeigt sich für beide Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Patientenberichtete Symptomfreiheit

Der Patient Symptom Diary (PSD) ist ein von pharmazeutischen Unternehmen selbst entworfenes elektronisches Tagebuch, welches als Messinstrument zur Erhebung patientenrelevanter Psoriasis-Symptomatik dient. Das Tagebuch enthält 14 Domänen, die die verschiedenen Aspekte der Erkrankung und deren Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten berücksichtigen sollen: Darunter fallen Juckreiz, Schmerz, Schuppung, Rötung, Brennen, Rissbildung, Trockenheit, Reizung, Empfindlichkeit, Läsionen, Verdickung, Abgeschlagenheit, Verlegenheit und Kleiderwahl. Für die Studie BE SURE wurden alle 14 Domänen täglich erhoben. In der Studie BE RADIANT wurden dagegen nur 3 der 14 Domänen (Juckreiz, Schmerz, Schuppung) zunächst alle 4 Wochen anschließend alle 16 Wochen erhoben und im Dossier dargestellt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden die genannten Einzelitems als separate Endpunkte eingeschlossen.

PSD-Juckreiz, PSD-Schmerz

Für die Endpunkte PSD-Juckreiz und PSD-Schmerz zeigt sich in der längeren Studie BE RADIANT zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Bimekizumab gegenüber Secukinumab. Für die Studie BE SURE zeigt sich bei beiden Endpunkten kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

PSD-Schuppung

Für den Endpunkt PSD-Schuppung zeigt sich in der Studie BE RADIANT zu Woche 48 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Bimekizumab gegenüber Secukinumab. Für die Studie BE SURE zeigt sich allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

PSD-Verdickung

Für den Endpunkt PSD-Verdickung zeigt sich in der Studie BE SURE ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab. In der Studie BE RADIANT wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

Weitere patientenberichtete Symptomfreiheit (PSD-weitere Skalen)

Für weitere Endpunkte der patientenberichteten Symptomfreiheit (PSD-weitere Domänen) zeigt sich für die Studie BE SURE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie BE RADIANT wurden diese Endpunkte nicht erhoben.

Patientenberichtete Symptomatik (Patient Global Assessment)

Für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (PGA) zeigt sich in der Studie BE SURE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (Hedges' g) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Für die längere Studie BE RADIANT zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte über die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D. Hierbei schätzt der Patient den aktuellen Gesundheitszustand auf einer VAS von 0 mm bis 100 mm ein. Dabei steht 0 mm für den schlimmsten und 100 mm für den besten denkbaren Gesundheitszustand. Die Erfassung des Gesundheitszustands mittels einer VAS wird als patientenrelevant eingestuft.

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

Lebensqualität

Dermatology Life Quality Index (DLQI)-Response

Beim DLQI handelt es sich um einen validierten Fragebogen zur Ermittlung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit dermatologischen Erkrankungen. Erfasst werden 10 Items zu 6 Domänen: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung; der Fragebogen wird vom Patienten ausgefüllt. Jedes Item hat 4 Antwortkategorien, die von 0 (gar nicht) bis 3 (sehr stark) gehen. Daraufhin wird ein Gesamtscore gebildet (Werte von 0 bis 30). Je niedriger der Score, desto besser ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Ein DLQI von 0 oder 1 zeigt eine kaum oder nicht mehr beeinträchtigte Lebensqualität. Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den DLQI wird als patientenrelevant eingestuft.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den DLQI zeigt sich in der Analyse nur in der Studie BE SURE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab. Für die längere Studie BE RADIANT zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

SF-36

Beim Health Survey Short Form 36 (SF-36) handelt es sich um ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus 8 Domänen und insgesamt 36 Fragen. In der Bewertung wurde die körperliche Summenskala (PCS) sowie die psychische Summenskala (MCS) des generischen Lebensqualitäts-Fragebogens SF-36 herangezogen.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den SF-36 zeigt sich in der Studie BE SURE für keinen der beiden Summenscores (PCS; MCS) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie BE RADIANT wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Bimekizumab in der Studie BE RADIANT zu Woche 48. In der Studie BE SURE sind bis einschließlich Woche 24 keine SUEs aufgetreten.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich für beide Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Spezifische UE „im Detail“:

Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, UE)

Für den Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE) zeigt sich für beide Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Pilzinfektionen (HLGT, UE)

Für den Endpunkt Pilzinfektionen (UE) zeigt sich für beide Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab bzw. Secukinumab.

Gesamtbewertung

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen, wurden die beiden Studien BE SURE und BE RADIANT vorgelegt. In den Studien wurde Bimekizumab mit Adalimumab (BE SURE) und Secukinumab (BE RADIANT) verglichen.

In der Kategorie Morbidität wurde die Remission und der Response mittels PASI erfasst. In beiden Studien zeigen sich sowohl in den Endpunktkategorien Remission anhand des PASI 100 als auch in der Verbesserung des PASI-Scores um 90 % statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Bimekizumab. In der Studie BE SURE zeigt sich zusätzlich in der Verbesserung des PASI-Scores um 75 % ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Bimekizumab gegenüber Adalimumab. In der Studie BE RADIANT zeigen sich weiterhin in der patientenberichteten Symptomatik in den Subskalen Juckreiz, Schmerz und Schuppung statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Bimekizumab gegenüber Secukinumab. In der Studie BE SURE wurde in weiteren Morbiditätsendpunkten (Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut; Erscheinungsfreiheit der Fingernägel; Gesundheitszustand; PSD-Verdickung) ein statistisch signifikanter Vorteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab dargelegt. Insgesamt wird in der Endpunktkategorie Morbidität ein Vorteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab sowie gegenüber Secukinumab abgeleitet.

Für die krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den DLQI zeigt sich in der Analyse nur in der Studie BE SURE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab. Für

die längere Studie BE RADIANT zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich für den Endpunkt SUE ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Bimekizumab in der längeren Studie BE RADIANT. In der Studie BE SURE sind keine SUEs aufgetreten. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich für beide Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigt sich für den Endpunkt Pilzinfektionen (UE) für beide Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab bzw. Secukinumab.

Insgesamt ergeben sich in beiden Studien Vorteile in der Morbidität insbesondere in der Remission gemessen über den PASI 100 und dem Response gemessen über den PASI 90. In der Studie BE RADIANT gegenüber Secukinumab werden diese Ergebnisse weiterhin durch Vorteile in der patientenberichteten Symptomatik gestützt. Ausschließlich gegenüber Adalimumab zeigt sich darüber hinaus ein Vorteil in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen über den DLQI. Nachteile zeigen sich für Bimekizumab in beiden Studien in der Kategorie Nebenwirkungen.

In der Gesamtbetrachtung der Vor- und Nachteile werden die Effekte von Bimekizumab deshalb als bisher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als gering eingestuft.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Die Bewertung des Zusatznutzens beruht auf zwei Studien, in denen Bimekizumab jeweils gegenüber einem Komparator der gleichermaßen zweckmäßigen Vergleichstherapien Adalimumab und Secukinumab verglichen wurde.

Eine metaanalytische Zusammenfassung war aufgrund der unterschiedlichen Studiendauern nicht möglich. Im vorliegenden Fall wird aufgrund des weitreichenden Zuschnitts der Patientenpopulation in beiden Studien für die Aussagesicherheit insgesamt ein Hinweis abgeleitet.

b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich für die Studie BE RADIANT kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie BE SURE traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Remission (PASI 100)

Für den Endpunkt Remission, ermittelt über den PASI 100, zeigt sich in beiden Studien ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Bimekizumab. Dieser ist allerdings bei der längeren Studie BE RADIANT geringer als in der Studie BE SURE.

Response (PASI 90 und PASI 75)

Für den Endpunkt Response, ermittelt über den PASI 90, zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Bimekizumab.

Beim Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PASI-Scores um 75 % im Vergleich zum Studienbeginn (PASI 75) zeigt sich in der Studie BE SURE ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Bimekizumab. In der Studie BE RADIANT zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (Kopfhaut-IGA = 0)

Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (Kopfhaut-IGA = 0) zeigt sich in der Studie BE SURE zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab. Für die längere Studie BE RADIANT zeigt sich allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (mNAPSI 100)

Eine Reduktion im mNAPSI um 100 % (mNAPSI 100), welche einen kompletten Rückgang der Nagel-Psoriasis beschreibt, wird als patientenrelevant erachtet. Bei Patienten, bei denen zu Studienbeginn ein Nagelbefall vorlag zeigt sich für den mNAPSI 100 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

Für den Endpunkt pp-IGA = 0 zeigt sich für beide Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Patientenberichtete Symptomfreiheit

Der Patient Symptom Diary (PSD) ist ein von pharmazeutischen Unternehmen selbst entworfenes elektronisches Tagebuch, welches als Messinstrument zur Erhebung patientenrelevanter Psoriasis-Symptomatik dient. Das Tagebuch enthält 14 Domänen, die die verschiedenen Aspekte der Erkrankung und deren Einfluss auf die Lebensqualität des Patienten berücksichtigen sollen: Darunter fallen Juckreiz, Schmerz, Schuppung, Rötung, Brennen, Rissbildung, Trockenheit, Reizung, Empfindlichkeit, Läsionen, Verdickung, Abgeschlagenheit, Verlegenheit und Kleiderwahl. Für die Studie BE SURE wurden alle 14 Domänen täglich erhoben. In der Studie BE RADIANT wurden dagegen nur 3 der 14 Domänen (Juckreiz, Schmerz, Schuppung) zunächst alle 4 Wochen anschließend alle 16 Wochen erhoben und im Dossier dargestellt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden die genannten Einzelitems als separate Endpunkte eingeschlossen.

PSD-Juckreiz

Für den Endpunkt PSD-Juckreiz zeigt sich in der Studie BE RADIANT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie BE SURE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

PSD-Schmerz

Für den Endpunkt PSD-Schmerz zeigt sich für die Studie BE RADIANT kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie BE SURE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

PSD-Schuppung

Für den Endpunkt PSD- Schuppung zeigt sich für beide Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab bzw. Secukinumab.

PSD-Rötung, PSD-Läsionen, PSD-Verdickung, PSD-Verlegenheit

Für die Endpunkte PSD-Rötung, PSD-Läsionen, PSD-Verdickung und PSD-Verlegenheit zeigt sich für die Studie BE SURE jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab. In der Studie BE RADIANT wurden diese Endpunkte nicht erhoben.

Weitere patientenberichtete Symptombefreiheit (PSD-weitere Skalen)

Für weitere Endpunkte der patientenberichteten Symptombefreiheit (PSD-weitere Domänen) zeigt sich für die Studie BE SURE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie BE RADIANT wurden diese Endpunkte nicht erhoben.

Patientenberichtete Symptomatik (Patient Global Assessment)

Für den Endpunkt patientenberichtete Symptomatik (PGA) zeigt sich sowohl in der Studie BE SURE als auch in der Studie BE RADIANT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab bzw. Secukinumab. Für die Studie BE SURE liegt das 95 %-Konfidenzintervall der SMD (Hedges' g) vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Der beobachtete Effekt wird daher als relevant eingeordnet.

Für die Studie BE RADIANT liegt das 95 %-Konfidenzintervall der SMD (Hedges' g) jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von $-0,2$ bis $0,2$. Damit lässt sich für den Endpunkt PGA in der Studie BE RADIANT nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte über die VAS des EQ-5D. Hierbei schätzt der Patient den aktuellen Gesundheitszustand auf einer VAS von 0 mm bis 100 mm ein. Dabei steht 0 mm für den schlimmsten und 100 mm für den besten denkbaren Gesundheitszustand. Die Erfassung des Gesundheitszustands mittels einer VAS wird als patientenrelevant eingestuft.

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

Lebensqualität

Dermatology Life Quality Index (DLQI)-Response

Beim DLQI handelt es sich um einen validierten Fragebogen zur Ermittlung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit dermatologischen Erkrankungen. Erfasst werden 10 Items zu 6 Domänen: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung; der Fragebogen wird vom Patienten ausgefüllt. Jedes Item hat 4 Antwortkategorien, die von 0 (gar nicht) bis 3 (sehr stark) gehen. Daraufhin wird ein Gesamtscore gebildet (Werte von 0 bis 30). Je niedriger der Score, desto besser ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Ein DLQI von 0 oder 1 zeigt eine kaum oder nicht mehr

beeinträchtigte Lebensqualität. Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den DLQI wird als patientenrelevant eingestuft.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den DLQI zeigt sich in der Analyse nur in der Studie BE SURE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab. Für die längere Studie BE RADIANT zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

SF-36

Beim Health Survey Short Form 36 (SF-36) handelt es sich um ein generisches Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bestehend aus 8 Domänen und insgesamt 36 Fragen. In der Bewertung wurde die körperliche Summenskala (PCS) sowie die psychische Summenskala (MCS) des generischen Lebensqualitäts-Fragebogens SF-36 herangezogen.

SF-36 PCS

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den SF-36 zeigt sich im PCS für die Studie BE SURE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie BE RADIANT wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

SF-36 MCS

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den SF-36 zeigt sich im MCS für die Studie BE SURE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Das Konfidenzintervall für das Hedges' g liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. In der Studie BE RADIANT wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

Nebenwirkungen

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

Für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE) zeigt sich für beide Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Pilzinfektionen (UE)

Für den Endpunkt Pilzinfektionen (UE) zeigt sich für beide Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab bzw. Secukinumab.

Gesamtbewertung / Fazit

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, wurden die beiden Studien BE SURE und BE RADIANT vorgelegt. In den Studien wurde Bimekizumab mit Adalimumab (BE SURE) und Secukinumab (BE RADIANT) verglichen.

In der Kategorie Morbidität wurde die Remission und der Response mittels PASI erfasst. In beiden Studien zeigen sich sowohl in den Endpunktkategorien Remission anhand des PASI 100 als auch in der Verbesserung des PASI-Scores um 90 % statistisch signifikante Vorteile

zugunsten von Bimekizumab. In der Studie BE SURE zeigt sich zusätzlich in der Verbesserung des PASI-Scores um 75 % sowie in der patientenberichteten Symptomatik, gemessen über PGA, ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Bimekizumab gegenüber Adalimumab. In der Studie BE RADIANT zeigen sich weiterhin in der patientenberichteten Symptommfreiheit in den Subskalen Juckreiz und Schuppung statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Bimekizumab gegenüber Secukinumab. In der Studie BE SURE wurde in weiteren Morbiditätsendpunkten (Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut; PSD-Schmerz; PSD-Schuppung; PSD-Rötung, PSD-Läsionen, PSD-Verdickung und PSD-Verlegenheit) ein statistisch signifikanter Vorteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab dargelegt. Insgesamt wird in der Endpunktkategorie Morbidität ein Vorteil von Bimekizumab gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien Adalimumab bzw. Secukinumab abgeleitet.

Für die krankheitsspezifische gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den DLQI zeigt sich in der Analyse in der Studie BE SURE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab. Für die längere Studie BE RADIANT zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigen sich für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs und im Detail bei Infektionen und parasitäre Erkrankungen (UE) für beide Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigt sich für den Endpunkt Pilzinfektionen (UE) für beide Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Bimekizumab gegenüber Adalimumab bzw. Secukinumab.

Insgesamt ergeben sich in beiden Studien Vorteile in der Morbidität insbesondere in der Remission gemessen über den PASI 100 und dem Response gemessen über den PASI 90. Diese Ergebnisse werden teilweise durch Vorteile in der patientenberichteten Symptomatik bzw. Symptommfreiheit gestützt. Ausschließlich gegenüber Adalimumab zeigt sich darüber hinaus ein Vorteil in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen über den DLQI. Nachteile zeigen sich für Bimekizumab in beiden Studien in der Kategorie Nebenwirkungen.

In der Gesamtbetrachtung der Vor- und Nachteile werden die Effekte von Bimekizumab deshalb als bisher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als gering eingestuft.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Die Bewertung des Zusatznutzens beruht auf zwei Studien, in denen Bimekizumab jeweils gegenüber einem Komparator der gleichermaßen zweckmäßigen Vergleichstherapien Adalimumab und Secukinumab verglichen wurde.

Eine metaanalytische Zusammenfassung war aufgrund der unterschiedlichen Studiendauern nicht möglich. Im vorliegenden Fall wird aufgrund des weitreichenden Zuschnitts der Patientenpopulation in beiden Studien für die Aussagesicherheit insgesamt ein Hinweis abgeleitet.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Bimzelx mit dem Wirkstoff Bimekizumab.

Bimekizumab ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine konventionelle Therapie nicht infrage kommt
- b) Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

zu Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA die Biologika Adalimumab, Guselkumab, Ixekizumab und Secukinumab bestimmt.

Für diese Patientengruppe wurden die beiden Studien BE SURE und BE RADIANT vorgelegt. In den Studien wurde Bimekizumab mit Adalimumab (BE SURE) und Secukinumab (BE RADIANT) verglichen.

In beiden Studien zeigen sich sowohl in den Endpunktkategorien Remission anhand des PASI 100 als auch in der Verbesserung des PASI-Scores um 90 % statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Bimekizumab. Zudem zeigten sich in der Studie BE RADIANT in der patientenberichteten Symptomatik in den Subskalen Juckreiz, Schmerz und Schuppung statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Bimekizumab gegenüber Secukinumab. Gegenüber Adalimumab zeigen sich weiterhin Vorteile in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen über den DLQI. Nachteile zeigen sich für Bimekizumab in beiden Studien in der Kategorie Nebenwirkungen.

In der Abwägung der Vor- und Nachteile werden die Effekte von Bimekizumab deshalb als bisher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als gering eingestuft.

Es verbleiben Unsicherheiten aufgrund des weitreichenden Zuschnitts der Patientenpopulation in beiden Studien.

In der Gesamtschau wird ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.

zu Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA die Biologika Adalimumab, Brodalumab, Guselkumab, Infliximab, Ixekizumab, Risankizumab, Secukinumab und Ustekinumab bestimmt.

Für diese Patientengruppe wurden die beiden Studien BE SURE und BE RADIANT vorgelegt. In den Studien wurde Bimekizumab mit Adalimumab (BE SURE) und Secukinumab (BE RADIANT) verglichen.

In beiden Studien zeigen sich sowohl in den Endpunktkategorien Remission anhand des PASI 100 als auch in der Verbesserung des PASI-Scores um 90 % statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Bimekizumab. Zudem zeigten sich in der Studie BE RADIANT in der patientenberichteten Symptomatik in den Subskalen Juckreiz und Schuppung statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Bimekizumab gegenüber Secukinumab. Gegenüber Adalimumab zeigen sich weiterhin Vorteile in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen über den DLQI. Nachteile zeigen sich für Bimekizumab in beiden Studien in der Kategorie Nebenwirkungen.

In der Abwägung der Vor- und Nachteile werden die Effekte von Bimekizumab deshalb als bisher gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als gering eingestuft.

Es verbleiben Unsicherheiten aufgrund des weitreichenden Zuschnitts der Patientenpopulation in beiden Studien.

In der Gesamtschau wird ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von Bimekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die von pharmazeutischen Unternehmer angegebenen Patientenzahlen für Patientengruppe a) sind mit Unsicherheiten behaftet. Für Patientengruppe b) stellt die angegebene Patientenzahl aufgrund der methodischen Unwägbarkeiten sowie in Anbetracht dessen, dass in den Routinedanteanalysen die Gesamtheit der Patientinnen und Patienten mit Psoriasis-Arthritis ausgeschlossen wurden eher eine Untergrenze dar. Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers, darstellt in der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag A21-110), werden daher nicht herangezogen.

Den Angaben im Beschluss zu Bimekizumab werden hingegen die Daten aus dem Beschluss des G-BA zu Risankizumab³ im Anwendungsgebiet mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis mit Indikation für eine systemische Therapie zugrunde gelegt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Bimzelx (Wirkstoff: Bimekizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Januar 2022):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bimzelx-epar-product-information_de.pdf

Bei Patienten, die nach 16 Wochen der Behandlung kein Ansprechen zeigen, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Februar 2022).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines

³ Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V vom 22. November 2019

Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bimekizumab	kontinuierlich alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
Adalimumab	kontinuierlich alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Guselkumab	kontinuierlich alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Ixekizumab	kontinuierlich alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Secukinumab	kontinuierlich 1 x monatlich	12,0	1	12,0
Patientenpopulation b)				
Adalimumab	kontinuierlich alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Brodalumab	kontinuierlich alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Guselkumab	kontinuierlich alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Infliximab	kontinuierlich alle 56 Tage	6,5	1	6,5

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Ixekizumab	kontinuierlich alle 28 Tage	13,0	1	13,0
Risankizumab	kontinuierlich alle 84 Tage	4,3	1	4,3
Secukinumab	kontinuierlich 1 x monatlich	12,0	1	12,0
Ustekinumab	kontinuierlich alle 84 Tage	4,3	1	4,3

Verbrauch:

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 77 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“, angenommen⁴. Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern, die gegebenenfalls über oder unter dem Durchschnittswert von 77 kg liegen, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Bimekizumab	320 mg	320 mg	2 x 160 mg	6,5	13,0 x 160 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg

⁴ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Guselkumab	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	6,5	6,5 x 100 mg
Ixekizumab	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	13,0	13,0 x 80 mg
Secukinumab	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	12,0	12,0 x 300 mg
Patientenpopulation b)					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Brodalumab	210 mg	210 mg	1 x 210 mg	26,1	26,1 x 210 mg
Guselkumab	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	6,5	6,5 x 100 mg
Infliximab	5 mg / kg KG	385 mg	4 x 100 mg	6,5	26 x 100 mg
Ixekizumab	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	13,0	13,0 x 80 mg
Risankizumab	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	4,3	4,3 x 150 mg
Secukinumab	300 mg	300 mg	1 x 300 mg	12,0	12,0 x 300 mg
Ustekinumab	45 mg	45 mg	1 x 45 mg	4,3	4,3 x 45 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Bimekizumab 160 mg	4 ILO	6.826,13 €	1,77 €	386,55 €	6 437,81 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Adalimumab 40 mg	6 ILO	2.859,17 €	1,77 €	228,57 €	2 628,83 €
Guselkumab 100 mg	2 ILO	5.563,83 €	1,77 €	0,00 €	5 562,06 €
Ixekizumab 80 mg	3 IFE	3.989,28 €	1,77 €	0,00 €	3 987,51 €
Secukinumab 300 mg	3 ILO	4.653,99 €	1,77 €	0,00 €	4 652,22 €
Patientenpopulation b)					
Adalimumab 40 mg	6 ILO	2.859,17 €	1,77 €	228,57 €	2 628,83 €
Brodalumab 210 mg	6 ILO	4.153,91 €	1,77 €	0,00 €	4 152,14 €
Guselkumab 100 mg	2 ILO	5.563,83 €	1,77 €	0,00 €	5 562,06 €
Infliximab 100 mg	5 PIK	3.490,53 €	1,77 €	280,08 €	3 208,68 €
Ixekizumab 80 mg	3 IFE	3.989,28 €	1,77 €	0,00 €	3 987,51 €
Risankizumab 150 mg	1 ILO	4.956,49 €	1,77 €	0,00 €	4 954,72 €
Secukinumab 300 mg	3 ILO	4.653,99 €	1,77 €	0,00 €	4 652,22 €
Ustekinumab 45 mg	1 IFE	5.284,67 €	1,77 €	298,52 €	4 984,38 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates					

Stand Lauer-Taxe: 15. Februar 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Diagnostik auf Tuberkulose

Für die Wirkstoffe Bimekizumab, Adalimumab, Infliximab, Risankizumab und Ustekinumab fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung sowohl auf aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)). Darüber hinaus ist im Regelfall zur Erkennung der Lungentuberkulose eine Röntgen-Thoraxaufnahme erforderlich. Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet.

Diagnostik der chronischen Hepatitis B

Zudem sind die Patienten bei einer Therapie mit Adalimumab und Infliximab auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird.

Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich⁵. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bimekizumab	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	58,00 €	58,00 €
Bimekizumab	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,45 €	16,45 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab Infliximab Risankizumab Ustekinumab	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium	1	58,00 €	58,00 €

⁵ „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Hepatitis_B/Leitlinie_Hepatitis_B.pdf

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
	tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)			
Adalimumab Infliximab Risankizumab Ustekinumab	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,45 €	16,45 €
Adalimumab Infliximab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ⁶	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ⁷	1	89,50 €	89,50 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

⁶ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv.

⁷ Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäure-analoga möglich.

4. **Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 22. September 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 25. August 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Bimekizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 6. September 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Bimekizumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. Dezember 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Dezember 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Januar 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 24. Januar 2022 statt.

Mit Schreiben vom 25. Januar 2022 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 11. Februar 2022 übermittelt.

Am 11. Februar 2022 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 11. Februar 2022 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 13. Dezember 2021. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 22. Februar 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. März 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	18. Januar 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	24. Januar 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen

AG § 35a	1. Februar 2022 15. Februar 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. Februar 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. März 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. März 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken