

**Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft**  
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft zur frühen  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Bimekizumab  
Neues Anwendungsgebiet: Ankylosierende  
Spondylitis**

Berlin, den 23. Oktober 2023

[www.akdae.de](http://www.akdae.de)

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)  
Bundesärztekammer  
Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Bimekizumab (Neues Anwendungsgebiet:  
Ankylosierende Spondylitis) zur**

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1642,  
Bimekizumab (ankylosierende Spondylitis)

Auftrag: A23-61, Version 1.0, Stand: 27.09.2023:

[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6755/2023-07-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Bimekizumab\\_D-949.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6755/2023-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Bimekizumab_D-949.pdf)

G-BA Vorgangsnummer 2023-07-02-D-949:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/969/>

## **Inhaltsverzeichnis**

TEIL 1: Allgemeine Aspekte.....	4
Arzneimittel.....	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte.....	4
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).....	4
Bewertung der AkdÄ.....	5
Studie .....	5
Studiendauer und Einschluss-/Ausschlusskriterien .....	5
Bewertung der AkdÄ.....	6
Subgruppenanalyse.....	6
Endpunkte.....	6
Wirksamkeit .....	6
Schaden.....	6
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	7
Bewertung des IQWiG .....	7
Bewertung des pU.....	7
Bewertung der AkdÄ.....	7
Fazit .....	7
Literaturverzeichnis .....	7

## TEIL 1: Allgemeine Aspekte

### Arzneimittel

Bimekizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1/ $\kappa$ -Antikörper, der selektiv mit hoher Affinität an Interleukin(IL)-17A-, IL-17F- und IL-17AF-Zytokine bindet und deren Wechselwirkung mit dem IL-17RA/IL-17RC-Rezeptorkomplex blockiert. Es wurde gezeigt, dass hohe Konzentrationen dieser IL die Entwicklung immunvermittelter entzündlicher Erkrankungen, wie z. B. Plaque-Psoriasis, Psoriasis-Arthritis und axiale Spondyloarthritis (axSpA), auslösen. Durch die Bindung an diese IL verhindert Bimekizumab, dass sie mit ihren Rezeptoren interagieren. So wird die Entzündung verringert und damit die mit diesen Krankheiten verbundenen Symptome verbessert (1).

Bimekizumab ist u. a. zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axSpA (nr-axSpA) mit objektiven Anzeichen einer Entzündung oder mit aktiver ankylosierender Spondylitis (AS) (auch bezeichnet als röntgenologische axiale SpA (r-axSpA)), die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, zugelassen (1). In dem aktuellen Verfahren wird Bimekizumab in der Indikation aktive AS bewertet.

## TEIL 2: Spezifische Aspekte

### Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.7]

**Tabelle 1:** Fragestellung der Nutzenbewertung von Bimekizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit aktiver ankylosierender Spondylitis <sup>b</sup>		
1	Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	ein TNF- $\alpha$ -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein IL-17-Inhibitor (Secukinumab oder Ixekizumab)
2	Patientinnen und Patienten, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum: TNF- $\alpha$ -Inhibitor (Adalimumab oder Certolizumab pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder IL-17-Inhibitor (Secukinumab oder Ixekizumab)

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b. auch bezeichnet als aktive röntgenologische axiale Spondyloarthritis  
bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; IL: Interleukin; TNF: Tumornekrosefaktor

## Bewertung der AkdÄ

Zur Therapie der AS sind diverse Biologika zugelassen, wenn die konventionelle Therapie oder eine vorhergehende Therapie mit biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (Disease Modifying Antirheumatic Drug, bDMARD) unzureichend angesprochen hat oder diese nicht vertragen wird. Derzeit sind in der Indikation fünf TNF- $\alpha$ -Blocker (Adalimumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab) zugelassen, deren Wirksamkeit in kontrollierten randomisierten Studien nachgewiesen wurden. Für die IL-17-Inhibitoren Secukinumab und Ixekizumab, aber auch die JAK-Kinase-Inhibitoren Tofacitinib und Upadacitinib konnte der G-BA in diesem Anwendungsgebiet keinen Zusatznutzen bescheinigen.

Alle vom G-BA benannten Wirkstoffe werden in der Indikation AS eingesetzt und sind damit für die ZVT geeignet. Es liegen keine Vergleichsstudien (Head-to-head-Studien) zwischen TNF- $\alpha$ -Inhibitoren und IL-17-Inhibitoren vor, sodass fehlende Studiendaten zur Wirksamkeit in dieser Indikation und zur Sicherheit dieser unterschiedlichen Wirkstoffklassen keine Empfehlung zulassen, ob die Therapie mit einem TNF- $\alpha$ -Inhibitor oder mit einem IL-17-Inhibitor begonnen werden soll.

Der Festlegung des G-BA zur ZVT stimmt die AkdÄ zu. Der G-BA unterscheidet zwischen Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben und Patientinnen und Patienten, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Bimekizumab im Vergleich zur ZVT bei Erwachsenen mit aktiver AS legt der pharmazeutische Unternehmer (pU) keine verwertbaren Daten vor. Weder der pU noch das IQWiG identifizieren randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit Bimekizumab vs. einer der für die Fragestellung 1 sowie Fragestellung 2 vom G-BA vorgegebenen Therapieoptionen.

Der pU legt ergänzend Ergebnisse der placebokontrollierten Studien BE MOBILE 1 + 2 (2) und der RCT BE AGILE (3) zur Bewertung der Langzeitwirksamkeit von Bimekizumab vs. Placebo vor (s. auch Kapitel Studie).

## Studie

### Studiendauer und Einschluss-/Ausschlusskriterien

In den gemeinsam publizierten RCT BE MOBILE 1 + 2 (2) wird Bimekizumab (selektiver monoklonaler Antikörper gegen IL-17F und IL-17FA) bei Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA (BE MOBILE 1) und mit AS (= r-axSpA) (BE MOBILE 2) untersucht. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.8]

Die Einschlusskriterien für BE MOBILE 1 entsprachen weitgehend denen von BE MOBILE 2, statt des röntgenologischen Nachweises waren nur objektive Entzündungszeichen beim Screening gefordert (MRT und/oder CRP  $\geq 6,0$  mg/l). 254 Patientinnen und Patienten wurden doppelblind im Verhältnis 1:1 zu 160 mg Bimekizumab alle vier Wochen oder Placebo randomisiert und über 16 Wochen verfolgt.

In der Studie BE MOBILE 2 konnten die Patientinnen und Patienten zudem eine vorherige Therapie mit einem TNF- $\alpha$ -Inhibitor oder bis zu zwei andere bDMARD erhalten haben. 332 Patientinnen und Patienten wurden doppelblind ebenfalls im Verhältnis 2:1 zu 160 mg Bimekizumab alle vier Wochen oder Placebo randomisiert und über 16 Wochen verfolgt.

In beiden Studien folgte der 16-wöchigen placebokontrollierten doppelblinden Behandlungsphase eine 36-wöchige Erhaltungsphase mit aktiver Behandlung (alle vier Wochen 160 mg Bimekizumab).

### **Bewertung der AkdÄ**

Die Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 sind für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da der Vergleich jeweils nicht vs. einer der ZVT-Vorgaben des G-BA erfolgte und mit einer randomisierten Beobachtung über 16 Wochen zu kurz war – eine Beobachtungsdauer von mindestens 24 Wochen wäre notwendig gewesen.

### **Subgruppenanalyse**

Fallzahl bedingt wurde auf statistische Subgruppen-Analysen (Inflammatory bowel disease (IBD) 1–3 %, Uveitis 16–20 %, Psoriasis 5–9 %) verzichtet. Die Uveitis-Fälle lagen bei r-axSpA bei 21,6 % und der nr-axSpA bei 16,7 %. Unter Bimekizumab-Therapie nahm die Uveitis in beiden Kohorten tendenziell ab auf 14,9 % bzw. 14,8 %.

### **Endpunkte**

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Bimekizumab im Vergleich zur ZVT bei Erwachsenen mit aktiver AS keine Daten vor, die eine sachgerechte Bewertung im Vergleich zur vom G-BA festgelegten ZVT zulassen. Dies betrifft die Fragestellung 1 (auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen oder nicht vertragen) und auch die Fragestellung 2 (auf vorhergehende Therapie mit bDMARD unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen).

### **Wirksamkeit**

Nach 16 Wochen war der primäre Endpunkt (ASAS40, Assessment of Spondyloarthritis international Society 40 % response) bei Verum besser als bei Placebo (nr-axSpA: 47,7 % Bimekizumab vs. 21,4 % Placebo; AS: 44,8 % vs 22,5 %;  $p < 0.001$ ) und auch die sekundären Endpunkte waren unter Verum im Vergleich zu Placebo besser: Verbesserungen wurden beim Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) und bei objektiven Entzündungsparametern beobachtet, v. a. beim C-reaktiven Protein und beim MRT der Iliosakralgelenke und der Wirbelsäule beobachtet (2).

### **Schaden**

Es traten bei mit Bimekizumab behandelten Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA keine schweren Infektionen auf und nur bei vier von 330 (1,2 %) bei Patientinnen und Patienten mit AS in den Studienwochen 0–24. Keine Infektion führte zu einem Studienabbruch.

Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen unter Bimekizumab (> 3 %) gehörten Nasopharyngitis, Infektionen der oberen Atemwege, Pharyngitis, Durchfall, Kopfschmerzen und orale Candidiasis.

Pilzinfektionen fanden sich bei 18 von 244 (7,4 %) und 21 von 330 (6,4 %) mit Bimekizumab behandelten Patientinnen und Patienten mit nr-axSpA bzw. mit AS. Alle Pilzinfektionen waren mukokutan und nicht systemisch (Schweregrad mild bis moderat).

Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignisse oder aktive Tuberkulose beobachtet. Die Inzidenz einer Uveitis und diagnostizierter entzündlicher Darmerkrankung war gering.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

#### **Bewertung des IQWiG**

Der Zusatznutzen ist für das IQWiG nicht belegt, da keine geeigneten Studien vorlagen, um einen Zusatznutzen für Bimekizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT abzuleiten. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.9–I.10]

#### **Bewertung des pU**

Der pU beansprucht für Bimekizumab in der Indikation AS keinen Zusatznutzen („Die Studien BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 werden nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen“). [Dossier pU, Modul 4D, S. 187, S. 204]

#### **Bewertung der AkdÄ**

Die AkdÄ sieht zwar eine klinische Wirksamkeit von Bimekizumab bei aktiver AS, eine Einordnung gegenüber anderen derzeit verfügbaren Therapieoptionen ist aber anhand der vorhandenen Daten nicht möglich.

#### **Fazit**

Die AkdÄ sieht für Bimekizumab in der Indikation „Behandlung von Erwachsenen mit aktiver AS“ für beide Fragestellungen **keinen Zusatznutzen** gegenüber der ZVT.

#### **Literaturverzeichnis**

1. UCB Pharma GmbH. Fachinformation „Bimzelx® 160 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigen“; Juni 2023.
2. van der Heijde D, Deodhar A, Baraliakos X, Brown MA, Dobashi H, Dougados M et al. Efficacy and safety of bimekizumab in axial spondyloarthritis: results of two parallel phase 3 randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2023; 82(4):515–26. doi: 10.1136/ard-2022-223595.
3. Baraliakos X, Deodhar A, Dougados M, Gensler LS, Molto A, Ramiro S et al. Safety and efficacy of Bimekizumab in patients with active ankylosing spondylitis: three-year results from a phase IIb randomized controlled trial and its open-label extension study. *Arthritis Rheumatol* 2022; 74(12):1943–58. doi: 10.1002/art.42282.