

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bimekizumab (Bimzelx[®])

UCB Pharma GmbH

Modul 4 E

*Erwachsene Patienten mit aktiver mittelschwerer bis schwerer
Hidradenitis suppurativa (HS), die auf eine konventionelle
systemische HS-Therapie unzureichend angesprochen haben*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 16.05.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.1.1 Fragestellung	15
4.1.2 Datenquellen.....	15
4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien.....	15
4.1.4 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen	16
4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen	16
4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.....	19
4.2 Methodik	21
4.2.1 Fragestellung	21
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	22
4.2.3 Informationsbeschaffung	25
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	25
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	25
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	26
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	28
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	29
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	30
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	32
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	32
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	33
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	33
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte.....	37
4.2.5.2.2.1 Mortalität	39
4.2.5.2.2.2 Morbidität	39
4.2.5.2.2.2.1 Morbidität – Klinisches Ansprechen/Krankheitsschwere.....	39
4.2.5.2.2.2.2 Morbidität – Patientenberichtete Krankheitssymptomatik	44
4.2.5.2.2.3 Lebensqualität.....	46
4.2.5.2.2.4 Verträglichkeit	48
4.2.5.2.3 Statistische Methoden	56
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	57
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	58
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	59
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	60
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	62

4.3.1	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
4.3.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	62
4.3.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	65
4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	68
4.3.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	69
4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	72
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	95
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	96
4.3.1.3.1	Endpunkt – RCT	97
4.3.1.3.1.1	Mortalität	100
4.3.1.3.1.2	Morbidität	101
4.3.1.3.1.2.1	Morbidität – Klinisches Ansprechen/Krankheitsschwere.....	101
4.3.1.3.1.2.2	Morbidität – Patientenberichtete Krankheitssymptomatik	117
4.3.1.3.1.2.3	Morbidität – Zusammenfassung der Ergebnisse.....	127
4.3.1.3.1.3	Lebensqualität.....	128
4.3.1.3.1.3.1	DLQI (Dermatologischer Lebensqualitäts-Fragebogen, Dermatology Life Quality Index)	128
4.3.1.3.1.3.2	HiSQOL (Fragebogen zur erkrankungsbezogenen Lebensqualität, Hidradenitis Suppurativa Quality of Life)	133
4.3.1.3.1.3.3	Lebensqualität – Zusammenfassung der Ergebnisse	136
4.3.1.3.1.4	Verträglichkeit	137
4.3.1.3.1.4.1	UE (Unerwünschte Ereignisse).....	137
4.3.1.3.1.4.2	UE (Unerwünschte Ereignisse) – Zusammenfassung der Ergebnisse	159
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	160
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	162
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	163
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	163
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	163
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	163
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	164
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	164
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	166
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	166
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	167
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	167
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	167
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	168

4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	168
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	169
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	169
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	170
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	170
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	170
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	171
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	171
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	171
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	172
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	173
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	173
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	173
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	182
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	183
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	183
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	183
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	183
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	183
4.6	Referenzliste.....	185
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		190
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken		196
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)		198
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		199
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		218
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		221
Anhang 4-G : Ergänzende Informationen		232

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien.....	23
Tabelle 4-2: Patientencharakteristika – Demographie	34
Tabelle 4-3: Patientencharakteristika – Anzahl der Läsionen zu Baseline	35
Tabelle 4-4: Patientencharakteristika – Erkrankungsbezogene Charakteristika	36
Tabelle 4-5: Erhebungszeitpunkte BE HEARD I und BE HEARD II.....	38
Tabelle 4-6: Auswertungen zum HiSCR Ansprechen.....	41
Tabelle 4-7: Auswertungen zum IHS4.....	43
Tabelle 4-8: Auswertungen zum HSSDD	44
Tabelle 4-9: Auswertungen zum DLQI.....	46
Tabelle 4-10: Auswertungen zum HiSQOL.....	47
Tabelle 4-11: Auswertungen zu UE	54
Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-15: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	69
Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-17: Ergänzend dargestellter Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Analysesets – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BE HEARD I).....	80
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulation (Demographie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BE HEARD I – RS)	80
Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulation (Patientencharakteristika – Anzahl der Läsionen zu Baseline) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BE HEARD I – RS)	82
Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulation (Erkrankungsbezogene Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BE HEARD I – RS).....	84

Tabelle 4-24: Studienabbrüche bis einschließlich Woche 16 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BE HEARD I – RS)	86
Tabelle 4-25: Charakterisierung der Analysesets – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BE HEARD II)	87
Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulation (Demographie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BE HEARD II – RS)	87
Tabelle 4-27: Charakterisierung der Studienpopulation (Patientencharakteristika – Anzahl der Läsionen zu Baseline) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BE HEARD II – RS)	90
Tabelle 4-28: Charakterisierung der Studienpopulation (Erkrankungsbezogene Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BE HEARD II – RS)	91
Tabelle 4-29: Studienabbrüche bis einschließlich Woche 16 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BE HEARD II – RS)	93
Tabelle 4-30: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-32: Operationalisierung der Endpunkte zum HiSCR	101
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum HiSCR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-34: Ergebnisse für die binären Analysen zum HiSCR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD I (RS)	103
Tabelle 4-35: Ergebnisse für die binären Analysen zum HiSCR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD II (RS)	107
Tabelle 4-36: Operationalisierung der Endpunkte zum IHS4	111
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum IHS4 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-38: Ergebnisse für die binären Analysen zum IHS4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD I (RS)	113
Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Änderung des IHS4 zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD I (RS)	114
Tabelle 4-40: Ergebnisse für die binären Analysen zum IHS4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD II (RS)	115
Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Änderung des IHS4 zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD II (RS)	116
Tabelle 4-42: Operationalisierung der Endpunkte zum HSSDD	117
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum HSSDD in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-44: Ergebnisse für die binären Analysen zum HSSDD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD I (RS)	119

Tabelle 4-45: Ergebnisse für die Änderung der HSSDD-Domänen zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD I (RS)	120
Tabelle 4-46: Ergebnisse für die binären Analysen zum HSSDD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD II (RS)	123
Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Änderung der HSSDD-Domänen zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD II (RS)	124
Tabelle 4-48: Operationalisierung der Endpunkte zum DLQI	128
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum DLQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Änderung des DLQI zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD I (RS)	130
Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Änderung des DLQI zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD II (RS)	131
Tabelle 4-52: Operationalisierung der Endpunkte zum HiSQOL	133
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum HiSQOL in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Änderung des HiSQOL zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD I (RS)	134
Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Änderung des HiSQOL zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD II (RS)	135
Tabelle 4-56: Operationalisierung der Endpunkte zur Übersicht der UE	138
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Übersicht der UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-58: Ergebnisse zur Übersicht der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD I (SS)	140
Tabelle 4-59: Ergebnisse zur Übersicht der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD II (RS)	142
Tabelle 4-60: Operationalisierung der Endpunkte zur Detaildarstellung der UE	144
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Detaildarstellung der UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-62: Ergebnisse zu UE mit ≥ 10 % Inzidenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD I (SS)	146
Tabelle 4-63: Ergebnisse zu SUE mit ≥ 5 % Inzidenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD I (SS)	147
Tabelle 4-64: Ergebnisse zu schweren UE mit ≥ 5 % Inzidenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD I (SS)	147
Tabelle 4-65: Ergebnisse zu UE, die zum Studienabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD I (SS)	147
Tabelle 4-66: Ergebnisse zu UE mit ≥ 10 % Inzidenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD II (SS)	149

Tabelle 4-67: Ergebnisse zu SUE mit ≥ 5 % Inzidenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD II (SS).....	150
Tabelle 4-68: Ergebnisse zu schweren UE mit ≥ 5 % Inzidenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD II (SS)	151
Tabelle 4-69: Ergebnisse zu UE, die zum Studienabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD II (SS)	151
Tabelle 4-70: Operationalisierung der Endpunkte zu UE von besonderem Interesse.....	154
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zu UE von besonderem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155
Tabelle 4-72: Ergebnisse zu UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD I (SS).....	156
Tabelle 4-73: Ergebnisse zu UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD II (RS).....	157
Tabelle 4-74: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	161
Tabelle 4-75: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	161
Tabelle 4-76: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	164
Tabelle 4-77: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	164
Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	164
Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	165
Tabelle 4-80: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	165
Tabelle 4-81: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	168
Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	168
Tabelle 4-83: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	168
Tabelle 4-84: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	169
Tabelle 4-85: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	171
Tabelle 4-86: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	171
Tabelle 4-87: Langzeitdaten von Bimekizumab – Studie BE HEARD I.....	177
Tabelle 4-88: Langzeitdaten von Bimekizumab – Studie BE HEARD II.....	179
Tabelle 4-89: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	182
Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	218

Tabelle 4-91 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	222
Tabelle 4-92 (Anhang): präspezifizierte Suchkriterien zur Operationalisierung der opportunistischen Infektionen einschließlich Tuberkulose.....	233
Tabelle 4-93 (Anhang): Kategorien der Ereignisse, die durch ein externes unabhängiges Komitee als MACE klassifiziert werden konnten.....	252
Tabelle 4-94 (Anhang): PT für die Dokumentation anaphylaktischer Reaktionen mithilfe des MedDRA Anaphylaxie Algorithmus	253

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Abbildung 4-3: Studiendesign der Studie BE HEARD I	77
Abbildung 4-4: Studiendesign der Studie BE HEARD II	78
Abbildung 4-5: HiSCR ₅₀ Ansprechen im Studienverlauf – BE HEARD I	105
Abbildung 4-6: HiSCR ₇₅ Ansprechen im Studienverlauf – BE HEARD I	106
Abbildung 4-7: HiSCR ₅₀ Ansprechen im Studienverlauf – BE HEARD II	109
Abbildung 4-8: HiSCR ₇₅ Ansprechen im Studienverlauf – BE HEARD II	110

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest)
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS/AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMS	Active Medication Set
AN	Abszesse und entzündete Knoten (Abscess and inflammatory Nodule)
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
AST	Aspartat-Aminotransferase
BKZ	Bimekizumab
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
d. h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLQI	Dermatologischer Lebensqualitäts-Fragebogen (Dermatology Life Quality Index)
DMC	Datenüberwachungskomitee (Data Monitoring Committee)
eCRF	elektronischer Prüfbogen (electronic Case Report Form)
EHSF	European Hidradenitis Suppurativa Foundation
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice

Abkürzung	Bedeutung
ggf.	gegebenenfalls
HiSCR	Hidradenitis Suppurativa Clinical Response
HiSQOL	Hidradenitis Suppurativa Quality of Life
HLGT	High Level Group Term
HLT	High Level Term
HS	Hidradenitis suppurativa
HSSDD	Hidradenitis Suppurativa Symptom Daily Diary
HSSQ	Hidradenitis Suppurativa Symptom Questionnaire
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IgG	Immunglobulin G
IHS4	International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention To Treat
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LS-MW	Least Square-Mittelwert
LS-MW-Differenz	Least Square-Mittelwertdifferenz
m ²	Quadratmeter
MACE	Major Adverse Cardiovascular Event
Max	Maximum
MCMC	Markow-Chain-Monte-Carlo-Verfahren
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MI	Multiple Imputation
MID	Minimal Important Difference
Min	Minimum
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen (Mixed Model with Repeated Measures)
MS	Maintenance Set

Abkürzung	Bedeutung
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in die Analyse eingingen
NRS	Numerische Ratingskala
Nsub	Anzahl an Patientinnen und Patienten mit nicht fehlender Erhebung zu Woche 16
NYHA	New York Heart Association
OL	Open-Label
OR	Odds Ratio
PEOT	Premature End Of Treatment
PGA	Physician Global Assessment
PGI-S-HS	globaler Patientenfragebogen zur Beurteilung der Krankheitsschwere der HS (Patient Global Impression of HS Severity)
PT	Preferred Term
Q1W	jede Woche
Q2W	alle zwei Wochen
Q4W	alle vier Wochen
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RS	Randomized Set
s. c.	subkutan
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SFU	Safety Follow-Up
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	System Organ Class
SS	Safety Set
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE

Abkürzung	Bedeutung
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
Wo.	Woche bzw. Wochen
z. B.	zum Beispiel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

4.1.1 Fragestellung

Zielsetzung des vorliegenden Dossiers ist die Darstellung des **medizinischen Zusatznutzens** des monoklonalen Antikörpers Bimekizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver mittelschwerer bis schwerer Hidradenitis suppurativa (HS), die auf eine konventionelle systemische HS-Therapie unzureichend angesprochen haben (1).

- Für das Anwendungsgebiet konnte keine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der vom gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zVT durchgeführt werden, da keine geeigneten Studien vorlagen.
- Daher wird im vorliegenden Dossier aus Gründen der Transparenz und zur Darstellung des medizinischen Nutzens von Bimekizumab die doppelblinde, placebokontrollierte Periode der Studien BE HEARD I und BE HEARD II als beste verfügbare Evidenz in der Indikation HS ergänzend dargestellt.

4.1.2 Datenquellen

Zur Informationsbeschaffung wurden verschiedene Datenquellen herangezogen, die insbesondere interne Informationssysteme und Datenbanken der UCB Pharma GmbH umfassten. Zusätzlich wurde eine systematische Literaturrecherche auf der Suchoberfläche Ovid® in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und den Cochrane-Datenbanken durchgeführt, die durch eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, der International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal (Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR) sowie durch eine Suche in der Studienergebnisdatenbank des Arzneimittel-Informationssystems (AMIce) und im Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) ergänzt wurde. Darüber hinaus wurde eine Suche auf der Website des G-BA durchgeführt. Das Vorgehen, die Suchstrategie und die Suchergebnisse sind in den entsprechenden Dossierabschnitten dargestellt (Abschnitte 4.2.3 und 4.3.1.1, Anhang 4-A bis Anhang 4-D).

4.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien, anhand derer die für dieses Modul 4E zu berücksichtigenden klinischen Studien identifiziert wurden, sind in Tabelle 4-1 detailliert aufgeführt und begründet. Zusammenfassend waren folgende Einschlusskriterien relevant:

- Die Studie muss die im Anwendungsgebiet definierte Patientenpopulation teilweise oder ganz einschließen. Für das Anwendungsgebiet in der Indikation HS umfasste die Population erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver mittelschwerer bis schwerer HS, die auf eine konventionelle systemische HS-Therapie unzureichend angesprochen haben.

- Die in der Studie verwendete Intervention muss der zugelassenen Applikationsart und Dosierung gemäß Fachinformation entsprechen: Bimekizumab 320 mg (verabreicht als 2 subkutane Injektionen zu jeweils 160 mg) alle zwei Wochen bis Woche 16 und anschließend 320 mg alle vier Wochen.
- Für das vorliegende Anwendungsgebiet ist die Vergleichstherapie der Studie der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α)-Inhibitor Adalimumab.
- Es muss sich um eine randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) handeln.
- Die Studiendauer muss mindestens 24 Wochen betragen.
- Die Studie muss Aussagen zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und/oder Verträglichkeit beinhalten. Die Daten müssen wissenschaftlich sinnvolle Schlussfolgerungen zulassen.

4.1.4 Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Design und Methodik der dargestellten Studien sind in Abschnitt 4.3.1 beschrieben. Eine Beschreibung der Studien anhand der Items 2b bis 14 des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements 2010 in Anhang 4-E und eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene in Anhang 4-F erfolgten nicht, da keine Studie die Einschlusskriterien für das Anwendungsgebiet erfüllt hat, sodass keine Ableitung eines Zusatznutzens möglich ist.

4.1.5 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im Rahmen der systematischen Recherche in bibliografischen Datenbanken und in den Studienregistern konnte keine relevante Studie identifiziert werden, die die Ableitung eines Zusatznutzens basierend auf der vom G-BA festgelegten zVT erlaubt. Daher wird für Bimekizumab in der Indikation HS kein Zusatznutzen beansprucht.

Der medizinische Nutzen von Bimekizumab hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver mittelschwerer bis schwerer HS, die auf eine konventionelle systemische HS-Therapie unzureichend angesprochen haben, von der EMA festgestellt und bestätigt.

Im vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen der Therapie mit Bimekizumab im Vergleich zu Placebo in der Indikation HS auf Grundlage der beiden Zulassungsstudien BE HEARD I und BE HEARD II dargestellt.

Eine Therapie zur Heilung der HS gibt es nicht, sodass aufgrund des chronischen und progressiven Verlaufs der HS eine langfristige Therapie zur Symptomkontrolle notwendig ist. Eine frühzeitige Therapie ist wichtig, um schwere Verläufe und die ausgeprägte Narbenbildung sowie irreversible Gewebedestruktion zu vermeiden. Patientinnen und Patienten leiden unter starken Schmerzen und Beeinträchtigungen der körperlichen Funktionsfähigkeit, einhergehend mit einer erheblich verminderten Lebensqualität. Aufgrund der geringen Anzahl zugelassener Therapieoptionen bei HS wird in der deutschen S2k-Leitlinie eine Vielzahl von verschiedenen Therapien zur symptomatischen bzw. Off-Label-Behandlung empfohlen oder kann erwogen werden (2). Für diese Therapieoptionen liegt jedoch häufig nur eine geringe Evidenz vor und eine geeignete Dosierung sowie die Verträglichkeit und Wirksamkeit bei HS sind unzureichend untersucht. Insgesamt können die Therapieziele bei HS mit den verfügbaren Therapieoptionen oft nicht erreicht werden. Demzufolge besteht ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen zur Behandlung der HS.

Schnelle, effektive und langanhaltende Symptomkontrolle

Bimekizumab zeigt bei einem breiten Spektrum an Symptomen der HS eine schnelle, effektive und langanhaltende Symptomkontrolle, sodass die hohe Krankheitslast langfristig reduziert und die Lebensqualität nachhaltig verbessert werden. Aufgrund der guten Wirksamkeitsdaten wurde Bimekizumab bereits vor der Zulassungserteilung für die HS als Therapieempfehlung in der neuen deutschen S2k-Leitlinie aufgenommen (2).

Klinisch relevantes Ansprechen und Reduktion der Krankheitsaktivität

Bimekizumab wirkt bei einer Vielzahl von Symptomen der HS. In den Studien BE HEARD I und BE HEARD II erreichte etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten unter beiden Bimekizumab-Dosierungen (alle vier Wochen (Q4W) und alle zwei Wochen (Q2W)) eine klinisch bedeutsame Verbesserung bezüglich der Anzahl an Läsionen zu Woche 16, welche anhand des HiSCR₅₀ Ansprechens erhoben wurde. Etwa ein Drittel der Patientinnen und Patienten erreichte eine darüber hinausgehende Reduktion der Anzahl an Läsionen um 75 % (HiSCR₇₅ Ansprechen) (3, 4).

Im Verlauf der Studie erreichten viele der mit Bimekizumab behandelten Patientinnen und Patienten das Stadium keiner bzw. einer milden Erkrankung ($IHS4 \leq 3$ oder die Kategorien keine bzw. milde Erkrankung gemäß dem globalen Patientenfragebogen zur Beurteilung der Krankheitsschwere der HS (Patient Global Impression of HS Severity, PGI-S-HS) (3, 4). Bei der Behandlung der HS stellt die Reduktion schwerer Verläufe ein wichtiges Therapieziel dar, welches unter Bimekizumab von einer Vielzahl der Patientinnen und Patienten erreicht wurde.

Vergleichbar gute Wirksamkeit bei Biologika-naiven und Biologika-erfahrenen Patientinnen und Patienten

Die gute Wirksamkeit von Bimekizumab war unabhängig davon, ob Patientinnen und Patienten mit HS bereits mit einem Biologikum vorbehandelt worden waren: Die klinisch bedeutsame Verbesserung der Anzahl der Läsionen (HiSCR₅₀ Ansprechen) unter Bimekizumab (Q4W und Q2W) konnte im Studienprogramm bei Biologika-naiven als auch Biologika-erfahrenen Patientinnen und Patienten gezeigt werden (3, 4). Somit stellt Bimekizumab auch eine neue, wirksame Therapieoption für Patientinnen und Patienten dar, die auf eine erste Biologika-Therapie unzureichend angesprochen haben und weiterhin unter einer hohen Krankheitslast leiden.

Schnelle Symptomkontrolle

Bimekizumab bewirkt eine schnelle und wirksame Symptomkontrolle bei HS. Im Studienprogramm konnte eine schnelle Reduktion der Anzahl der Läsionen gemessen anhand des HiSCR Ansprechens gezeigt werden. Bereits ab Woche 4 war das HiSCR₅₀ Ansprechen und das HiSCR₇₅ Ansprechen in den Studien BE HEARD I und BE HEARD II in beiden Bimekizumab-Armen (Q4W und Q2W) mindestens doppelt so hoch als unter Placebo. Auch bei den Patientinnen und Patienten, die zu Woche 16 von Placebo auf Bimekizumab Q2W umgestellt wurden, konnte ein schneller Anstieg des HiSCR₅₀ Ansprechens und des HiSCR₇₅ Ansprechens bis Woche 20 gezeigt werden (3, 4).

Darüber hinaus konnte bereits nach der ersten Dosis Bimekizumab zu Woche 2 eine Verbesserung der Symptome Geruchsbildung und Ausfluss und Nässen gemessen anhand des HSSDD nachgewiesen werden (3, 4).

Effektive Linderung des Leitsymptoms Hautschmerz und weiterer Symptome der HS

Neben der Reduktion der Anzahl der Läsionen konnte unter Bimekizumab auch eine effektive Linderung des Leitsymptoms Hautschmerz und weiterer Symptome der HS gezeigt werden. Im Verlauf der Studien BE HEARD I und BE HEARD II verbesserten sich unter der Behandlung mit Bimekizumab (Q4W und Q2W) auch die Symptome Schmerz, Geruchsbildung sowie Ausfluss und Nässen, die mittels des HSSDD erhoben wurden. Hinsichtlich der Schmerzen erreichte etwa ein Drittel der mit Bimekizumab behandelten Patientinnen und Patienten ein Hautschmerz Ansprechen zu Woche 16, was einer klinisch relevanten Schmerzreduktion entspricht. Zudem konnte für die Symptome Geruchsbildung und Ausfluss und Nässen eine stetig steigende Verbesserung im Vergleich zu Baseline zu Woche 16 gezeigt werden (3, 4).

Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Mit der effektiven Linderung der Leitsymptome der HS durch die Behandlung mit Bimekizumab geht auch eine deutlich gesteigerte Lebensqualität einher. So konnte unter beiden Bimekizumab-Dosierungen (Q4W und Q2W) eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität (gemessen anhand des DLQI) zu Woche 16 in den Studien BE HEARD I und BE HEARD II gezeigt werden. Auch die erkrankungsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des HS-spezifischen Lebensqualitäts-Fragebogens (HiSQOL) verbesserte sich unter Bimekizumab im Vergleich zu Placebo zu Woche 16 in beiden Studien (3, 4).

Zusammenfassend verbessert die Behandlung mit Bimekizumab die klinische Symptomatik und die Lebensqualität deutlich. Die geringere Beeinträchtigung des Alltags durch die Erkrankung reduziert die Krankheitslast und ermöglicht den Patientinnen und Patienten mit HS wieder eine aktive Teilnahme am sozialen Leben.

Langanhaltende Symptomkontrolle und gute Langzeitverträglichkeit

Unter der Therapie mit Bimekizumab zeigte sich in den Studien BE HEARD I und BE HEARD II ein robuster und langanhaltender Behandlungseffekt von mindestens 48 Wochen. Patientinnen und Patienten, die mit Bimekizumab behandelt wurden, zeigten nach Woche 16 eine anhaltende Verbesserung der Krankheitslast, Anzahl der Läsionen, Schmerzen, Geruchsbildung, Ausfluss und Nässen sowie der Lebensqualität (Tabelle 4-87 und Tabelle 4-88) (3-6).

Die Daten der Studien BE HEARD I und BE HEARD II bestätigen das gute Verträglichkeitsprofil von Bimekizumab (Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1), welches bereits für die Indikationen Psoriasis, Psoriasis-Arthritis und axiale Spondyloarthritis gezeigt werden konnte (7-11). Das gute Verträglichkeitsprofil von Bimekizumab wird auch durch die 48 Wochen Daten der Studien BE HEARD I und BE HEARD II (Tabelle 4-87 und Tabelle 4-88) bestätigt (3, 4).

4.1.6 Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Eine Therapie zur Heilung der HS gibt es derzeit nicht, sodass aufgrund des chronischen und progressiven Verlaufs der HS eine langfristige Therapie zur Symptomkontrolle notwendig ist. Zu den wichtigsten Therapiezielen zählt die Reduktion schwerer Verläufe und dauerhafter Beeinträchtigungen der körperlichen Funktionsfähigkeit sowie die Verbesserung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten. Die Anzahl zugelassener Therapieoptionen ist bei HS sehr gering und auf die beiden Biologika Adalimumab und Secukinumab beschränkt. Darüber hinaus weisen die aktuell verfügbaren pharmakologischen Therapieoptionen verschiedene Limitationen auf, wie eine unzureichende Symptom- bzw. Krankheitskontrolle oder einen Wirkverlust im Laufe der Zeit, weshalb bei HS häufig zusätzlich chirurgische Eingriffe zum Einsatz kommen. Die chirurgischen Eingriffe sind invasiv, benötigen lange Wundheilungszeiten und gehen mit hohen Rezidivraten einher, sodass mit den verfügbaren Maßnahmen keine ausreichende Kontrolle der Erkrankung bei den Patientinnen und Patienten erzielt wird. Damit einhergehend schreitet bei vielen Patientinnen und Patienten die Erkrankung voran, was zu ausgeprägten Schmerzen, Vernarbungen und irreversiblen Gewebedestruktionen führen kann, die mit erheblichen Beeinträchtigungen der alltäglichen Aktivitäten und der Lebensqualität verbunden sind. Dies trägt zu einer Unzufriedenheit bezüglich des Therapieerfolgs bei und kann dementsprechend in häufigen Therapiewechseln resultieren.

Bimekizumab deckt den bestehenden therapeutischen Bedarf durch folgende Charakteristika:

- Klinisch relevantes Ansprechen und Reduktion der Krankheitsaktivität (z. B. Reduktion der Anzahl an Läsionen)
- Vergleichbar gute Wirksamkeit bei Biologika-naiven und Biologika-erfahrenen Patientinnen und Patienten
- Schnelle Symptomkontrolle
- Effektive Linderung des Leitsymptoms Hautschmerz und weiterer Symptome der HS
- Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- Langanhaltende Symptomkontrolle und gute Langzeitverträglichkeit

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zielsetzung des vorliegenden Dossiers ist die Darstellung des **medizinischen Zusatznutzens** des monoklonalen Antikörpers Bimekizumab gegenüber der zVT bei der Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver mittelschwerer bis schwerer HS, die auf eine konventionelle systemische HS-Therapie unzureichend angesprochen haben (1).

Der medizinische Nutzen von Bimekizumab hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver mittelschwerer bis schwerer HS, die auf eine konventionelle systemische HS-Therapie unzureichend angesprochen haben, von der EMA festgestellt und bestätigt.

Patientenpopulation

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf das folgende, gemäß Fachinformation zugelassene, Anwendungsgebiet (1):

- Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver mittelschwerer bis schwerer HS, die auf eine konventionelle systemische HS-Therapie unzureichend angesprochen haben.

Intervention

Bimekizumab ist ein humanisierter, monoklonaler Immunglobulin G1 (IgG1)-Antikörper, der selektiv die beiden Interleukin (IL)-17 Isoformen IL-17A und IL-17F bindet und neutralisiert. Die empfohlene Dosis von Bimekizumab zur Behandlung der HS beträgt 320 mg (verabreicht als 2 subkutane Injektionen zu jeweils 160 mg) alle zwei Wochen bis Woche 16 und anschließend 320 mg alle vier Wochen (1).

Vergleichstherapie

Für das Anwendungsgebiet konnte keine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT durchgeführt werden, da keine Studien vorliegen, die die methodischen Anforderungen zum Nachweis eines Zusatznutzens der frühen Nutzenbewertung vollumfänglich erfüllen.

Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Bimekizumab erfolgt gemäß des 5. Kapitels, § 5 Absatz (Abs.) 2 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA anhand der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Eine Auflistung der entsprechenden patientenrelevanten Endpunkte zu den einzelnen Nutzendimensionen findet sich in Abschnitt 4.2.5.2.2.

Studientypen

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte, aktiv-kontrollierte, doppelblinde klinische Studien herangezogen. Da es sich bei HS um eine chronische Erkrankung handelt, werden gemäß den Vorgaben des G-BA Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen berücksichtigt (12).

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Patientenpopulation	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver mittelschwerer bis schwerer HS, die auf eine konventionelle systemische HS-Therapie unzureichend angesprochen haben	Patientenpopulationen, die nicht der zugelassenen Indikation von Bimekizumab entsprechen	Anwendungsgebiet von Bimekizumab gemäß Fachinformation (1)
Intervention	Bimekizumab 320 mg (verabreicht als 2 subkutane Injektionen zu jeweils 160 mg) alle zwei Wochen bis Woche 16 und anschließend 320 mg alle vier Wochen	Jegliche andere Darreichungsformen bzw. Dosierungen oder Therapieschemata, die nicht der Fachinformation entsprechen	Dosierung gemäß Fachinformation (1)
Vergleichstherapie	Adalimumab	Abweichende Vergleichstherapie bzw. jegliche andere Darreichungsformen bzw. Dosierungen oder Therapieschemata der zVT, die nicht der Fachinformation entsprechen	Vom G-BA definierte zVT nach 5. Kapitel § 6 Verfo (12-14) und Dosierung gemäß Fachinformation (15)
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und/oder Verträglichkeit erhoben	Kein patientenrelevanter Endpunkt der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und/oder Verträglichkeit erhoben	Definition der Patientenrelevanz gemäß 5. Kapitel § 3 Abs. 1 Verfo und Auswahl der Nutzendimensionen nach 5. Kapitel § 5 Abs. 2 Verfo (13)
Studientyp	Randomisierte, kontrollierte, klinische Studien	Nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien, nicht klinische Studien, Fallberichte, Fallserien	Gemäß 5. Kapitel § 5 Abs. 3 Verfo (13)
Studiendauer	Mindestens 24 Wochen	Weniger als 24 Wochen	Gemäß der Niederschrift zum Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2019-B-064) (12)

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Publikationstyp^a	Berichterstattung liefert ausreichende primär publizierte Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden oder nicht primär publizierte Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. Narrative Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder -Publikation, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)	Ausreichende Datenverfügbarkeit; Methodik muss hinreichend detailliert beschrieben sein
Sprache	Englisch oder Deutsch	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch	Standardsprache der Publikationen und Sprache des vorliegenden Dossiers
a: Studienregistereinträge, die in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert werden, werden über den Ausschlussgrund Publikationstyp ausgeschlossen, da sie bereits im Rahmen der Studienregisterrecherche berücksichtigt werden.			

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (Suchzeitpunkt: 25.03.2024). Diese erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Für die Recherche wurde auf der Suchoberfläche von Ovid® jeweils einzeln in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials nach relevanten Treffern gesucht.

Die Suchstrategie war jeweils in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut und dabei auf die jeweilige Datenbank angepasst. Die Suche wurde auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Zeitliche Einschränkungen wurden nicht vorgenommen. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf randomisierte kontrollierte Studien wurde für EMBASE und MEDLINE der validierte und in der Verfo empfohlene Wong-Filter, sowie in MEDLINE zusätzlich der Cochrane-Filter, verwendet (16, 17). Die Suchstrategie in der Cochrane-Datenbank wurde hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A, die Ergebnisse in Abbildung 4-2 dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Für die Identifikation von relevanten Studien wurden die Studienregister ClinicalTrials.gov, EU-CTR sowie das Suchportal der WHO (ICTRP Search Portal) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht. Ebenso wurden Suchen nach relevanten Treffern zum Arzneimittel mit dem Wirkstoff Bimekizumab in der Studienregisterdatenbank AMIS und im Clinical Data Suchportal der EMA durchgeführt. Die Suchen wurden in jedem Studienregister einzeln vollzogen und an das jeweilige Studienregister angepasst. Die Suchstrategien entsprechen den Vorgaben der Dossievorlage und sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der Suche befinden sich in Tabelle 4-14.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Identifizierung relevanter RCT aus veröffentlichten Beschlüssen und Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V wurde die Internetseite des G-BA mittels der synonym verwendeten Suchbegriffe Bimekizumab oder Bimzelx oder UCB4940 oder UCB 4940 oder UCB-4940 oder cdp4940 oder cdp 4940 oder cdp-4940 oder BKZ durchsucht (Suchzeitpunkt: 25.03.2024). Die Ergebnisse wurden hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung auf ihre Relevanz überprüft. Die Ergebnisse der Suche befinden sich in Tabelle 4-15.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern bzw. Studienergebnisdatenbanken

Die durch die bibliografische Literaturrecherche und durch die Suche in Studienregistern bzw. Studienergebnisdatenbanken identifizierten Treffer wurden von zwei Personen („Bewertende“) unabhängig unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Tabelle 4-1 auf ihre Relevanz hin überprüft. In einem ersten Schritt wurden Treffer ausgeschlossen, deren Titel eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ. In nachfolgenden Schritten wurde in der bibliografischen Literaturrecherche zunächst der Abstract und bei Unklarheiten der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. In den Studienregistersuchen bzw. Suchen in Studienergebnisdatenbanken wurden die identifizierten Feldeinträge auf ihre Relevanz hin überprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewertenden wurden diskutiert und ggf. unter Einbeziehung eines dritten Bewertenden behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der relevanten Studien (Abschnitt 4.3.1.1.5) eingeschlossen. Die Selektion wurde mithilfe der DistillerSR Systematic Review Software (Version 2.35.2) durchgeführt (<https://www.evidencepartners.com/products/distillersr-systematic-review-software/>).

Eine Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien, die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurden, befindet sich mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

Eine Liste der ausgeschlossenen Studien, die im Rahmen der Studienregister- bzw. Studienergebnisdatenbankensuche identifiziert wurden, befindet sich mit Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Tabelle 4-1 wurden die identifizierten Nutzenbewertungsverfahren von zwei Personen („Bewertende“) unabhängig voneinander auf ihre Relevanz hin geprüft. Im ersten Schritt wurden die Angaben der Internetseite des G-BA zum jeweiligen Nutzenbewertungsverfahren bezüglich des vorliegenden therapeutischen Gebietes mit dem zu bewertenden Anwendungsgebiet abgeglichen. Wurde das therapeutische Gebiet als potenziell relevant erachtet, wurden in einem zweiten Schritt Studieninformationen aus den relevanten Dokumenten des jeweiligen Nutzenbewertungsverfahrens hinsichtlich aller Einschlusskriterien auf Relevanz geprüft. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewertenden wurden diskutiert und ggf. unter Einbeziehung eines dritten Bewertenden behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der relevanten Studien (Abschnitt 4.3.1.1.5) eingeschlossen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Keine Studie hat die Einschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2 für das Anwendungsgebiet erfüllt, sodass keine Ableitung eines Zusatznutzens möglich ist. Die Verzerrungsaspekte auf Studien- und Endpunktebene wurden daher nicht dokumentiert.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Design und Methodik der dargestellten Studien sind in Abschnitt 4.3.1 beschrieben. Keine Studie hat die Einschlusskriterien aus Abschnitt 4.2.2 für das Anwendungsgebiet erfüllt, sodass keine Ableitung eines Zusatznutzens möglich ist. Eine Beschreibung der Studien anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 in Anhang 4-E erfolgt daher nicht.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Die Studien BE HEARD I und BE HEARD II werden im vorliegenden Dossier aus Gründen der Transparenz als beste verfügbare Evidenz dargestellt. Für beide Studien wurden die gleichen demographischen Daten (Tabelle 4-2) und erkrankungsbezogenen Charakteristika (Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4) zu Baseline erhoben.

Alle Informationen im Abschnitt 4.2.5.2 beruhen auf den Studienunterlagen der Studien BE HEARD I und BE HEARD II (Statistischer Analyseplan (SAP), Studienprotokoll und Studienbericht) (3, 4, 18-21).

Tabelle 4-2: Patientencharakteristika – Demographie

Charakteristikum	Statistische Maße
Alter in Jahren	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Alter: < 40 Jahre 40 - < 65 Jahre ≥ 65 Jahre	n (%)
Geschlecht: Männlich Weiblich	n (%)
Gewicht in kg	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Gewicht: ≤ 100 kg > 100 kg Fehlende	n (%)
Körpergröße in cm	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
BMI in kg/m ²	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
BMI: < 25 kg/m ² 25 - < 30 kg/m ² ≥ 30 kg/m ² Fehlend	n (%)
Ethnische Herkunft: Indianer oder Ureinwohner Alaskas Asiatisch Schwarz Ureinwohner Hawaiis oder anderer Pazifikstaaten Weiß Andere/gemischt Fehlend	n (%)
Geografische Region: Nordamerika Zentraleuropa/Osteuropa Westeuropa Asien/Australien	n (%)

Charakteristikum	Statistische Maße
Raucherstatus: Nie Aktiv Ehemalig Fehlend	n (%)

Tabelle 4-3: Patientencharakteristika – Anzahl der Läsionen zu Baseline

Anzahl der Läsionen zu Baseline	Statistische Maße
Abszesse	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Entzündete Knoten	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Abszesse und entzündete Knoten	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Fistelgänge/Sinustrakte mit Ausfluss	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Fistelgänge/Sinustrakte ohne Ausfluss	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Nicht-entzündete Knoten	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
HS-Narben	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)

Tabelle 4-4: Patientencharakteristika – Erkrankungsbezogene Charakteristika

Charakteristikum/Ausprägung	Statistische Maße
Dauer der Erkrankung in Jahren	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Baseline Hurley-Stadium ^a : II III	n (%)
Baseline IHS4	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Baseline HSSDD-Domäne – Schlimmster Hautschmerz	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Baseline HSSDD-Domäne – Mittlerer Hautschmerz	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Baseline HSSDD-Domäne – Geruchsbildung	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Baseline HSSDD-Domäne – Schlimmster Juckreiz	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Baseline HSSDD-Domäne – Ausfluss und Nässen	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Baseline DLQI-Gesamtscore	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Baseline HiSQOL-Gesamtscore	n Mittelwert (SD) Median (Min; Max)
Baseline Antibiotika-Gabe Ja Nein	n (%)
a: Das angegebene Hurley-Stadium ist das Hurley-Stadium mit dem höchsten dokumentierten Schweregrad der Erkrankung unabhängig von der anatomischen Region.	

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Im vorliegenden Dossier werden aus Gründen der Transparenz die Studien BE HEARD I und BE HEARD II als beste verfügbare Evidenz dargestellt. Aus diesen Studien werden Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit zur Bewertung der Wirksamkeit von Bimekizumab im Vergleich zu Placebo abgebildet. Nach § 35a SGB V wird der patientenrelevante Effekt gemäß 5. Kapitel § 3 Abs. 1 VerfO als Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität definiert (13).

Im Folgenden werden die patientenrelevanten Endpunkte der beiden ergänzend dargestellten Studien BE HEARD I und BE HEARD II benannt und ihre Validität, Patientenrelevanz und Operationalisierung dargestellt. Die Operationalisierung der Endpunkte in den beiden Studien erfolgte analog, sofern dies nicht anders angegeben ist.

Die Erhebungszeitpunkte der jeweiligen Endpunkte, die im vorliegenden Dossier dargestellt werden, sind für die beiden Studien BE HEARD I und BE HEARD II identisch und in Tabelle 4-5 dargestellt. Im vorliegenden Dossier wird die Auswertung der Endpunkte zu Woche 16 dargestellt. Eine Darstellung zu Woche 16 wurde gewählt, weil zu diesem Zeitpunkt alle patientenrelevanten Endpunkte in der Studie erhoben wurden und die placebokontrollierte Studienperiode zu diesem Zeitpunkt endete. Zudem werden die Ergebnisse von Bimekizumab über den gesamten Studienzeitraum von 48 Wochen ergänzend beschrieben.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-5: Erhebungszeitpunkte BE HEARD I und BE HEARD II

Woche ^a Endpunkt	Screening ^b	Baseline	Initiale Behandlungsperiode									Erhaltungsperiode												PEOT	SFU ^c				
			1	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40			42	44	46	48
Anzahl der Läsionen ^d	x	x		x	x		x		x		x		x		x		x		x		x		x		x		x	x	
HiSCR ^d				x	x		x		x		x		x		x		x		x		x		x		x		x		
IHS4 ^d		x		x	x		x		x		x		x		x		x		x		x		x		x		x		
HSSDD ^e	x	x	x	x	x	x	x	x	x	X	x																		
DLQI		x			x		x		x		x		x														x	x	
HiSQOL		x			x						x																x	x	
UE	x	x	x	x	x	x	x	x	x	X	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	

a: Das Zeitfenster für die Visite lag bei ± 3 Tagen (ausgehend vom Datum der ersten Dosis). Der Mindestabstand von 8 Tagen zwischen zwei Injektionen darf während der initialen Behandlungsperiode (Baseline bis Woche 16) höchstens einmal genutzt werden. Danach sollten die Patientinnen und Patienten gemäß des Verabreichungsschemas dosiert werden. In der SFU-Periode beträgt das Zeitfenster für die Visite ± 7 Tage (ausgehend vom Datum der letzten Dosis).

b: Die Screening-Phase vor der Randomisierung dauert mindestens 14 Tage und maximal 5 Wochen.

c: Die SFU-Visite erfolgte für 20 Wochen nach der letzten Studienvisite.

d: Die Daten aus der Erhebung zur Anzahl der Läsionen werden für die Ableitung des HiSCR und des IHS4 verwendet. Die Analysezeitpunkte des HiSCR und des IHS4 stammen aus dem SAP (18, 19) und beziehen sich nicht auf die Erhebung zur Studienvisite.

e: Das HSSDD wird von Screening bis Woche 16 täglich erhoben.

Im Dossier werden die Analysen zu dem grau hinterlegten Zeitpunkt dargestellt.

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der UE, die zum Tod führten, dokumentiert (Abschnitt 4.2.5.2.2.4).

4.2.5.2.2.2 Morbidität

Im Folgenden werden die klinischen Instrumente, welche die Morbidität operationalisieren und zur Bewertung der Wirksamkeit von Bimekizumab im Vergleich zu Placebo als ergänzende Darstellung herangezogen werden, dargestellt.

4.2.5.2.2.2.1 Morbidität – Klinisches Ansprechen/Krankheitsschwere

Anzahl der Läsionen

Die Daten aus der Bestimmung der Anzahl an Läsionen werden im vorliegenden Dossier für die Ableitung des HiSCR und des IHS4 verwendet. Daher erfolgt eine ergänzende Darstellung der Operationalisierung.

Operationalisierung

Die Art und Anzahl der Läsionen wird in den folgenden Hauptregionen erfasst:

- Leistenregion
- Achselhöhlen
- Brust
- Gesäß
- Unterleib einschließlich Schambereich
- Rücken
- Kopf
- Hals
- Beine
- Andere

Für jede anatomische Region wird die Anzahl der Läsionen erfasst und anschließend zur Bestimmung der Gesamtanzahl aufsummiert. Folgende Läsionen werden hierbei berücksichtigt:

- Abszesse: Absonderung eitriger Flüssigkeit, die häufig mit Schwellungen und anderen entzündlichen Anzeichen wie Fluktuation (Bewegung von Flüssigkeit unter der Haut bei Druck), Empfindlichkeit und Schmerzen einhergehen

- Fistelgänge/Sinustrakte mit Ausfluss: Pathologischer Gewebegang, der von der Dermis oder dem subkutanen Gewebe zur Hautoberfläche führt und aus dem an der Hautoberfläche seröse oder eitrige Flüssigkeit spontan oder durch leichte Palpation austritt
- Fistelgänge/Sinustrakte ohne Ausfluss: Pathologischer Gewebegang, der von der Dermis oder dem subkutanen Gewebe zur Hautoberfläche führt, aber aus dem keine seröse oder eitrige Flüssigkeit austritt
- Nicht-entzündete Knoten (keine oder minimale Schmerzempfindlichkeit, nicht gerötet)
- Entzündete Knoten (schmerzempfindlich, gerötet, klar abgegrenzt vom umgebenden nicht betroffenen Gewebe): Die Läsion weist keine Fluktuation auf. Ein pyogenes Granulom wird als entzündeter Knoten gewertet, aber nicht Papeln oder Pusteln.
- HS-Narben: Verdickung der Haut, die über den ursprünglichen Verletzungsbereich hinausgeht.

HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response)

Der HiSCR wurde zur Beurteilung des Therapieansprechens in klinischen Studien entwickelt. Das klinische Ansprechen gemäß HiSCR berücksichtigt die relative Reduktion der Anzahl von Abszessen und entzündeten Knoten im Vergleich zu Baseline ohne einen gleichzeitigen Anstieg der Anzahl an Abszessen und an Fistelgängen/Sinustrakten mit Ausfluss im Vergleich zu Baseline (22).

Operationalisierung

Das HiSCR Ansprechen wird basierend auf der Anzahl an Läsionen berechnet und berücksichtigt die folgenden drei Arten an Läsionen: Abszesse, entzündete Knoten und Fistelgänge/Sinustrakte mit Ausfluss.

Die Berechnung erfolgt anhand dieser fünf Schritte:

1. Die Anzahl an Abszessen und entzündeten Knoten (Abscess and inflammatory Nodule, AN) aller anatomischer Regionen wird bestimmt.
2. Die prozentuale Änderung der Anzahl an AN wird gemäß folgender Formel berechnet:
 - $$\% \Delta \text{AN} = 100 \times \frac{\text{Anzahl AN zu Woche X} - \text{Anzahl AN zu Baseline}}{\text{Anzahl AN zu Baseline}}$$
3. Die Änderung der Anzahl an Abszessen zu Baseline wird berechnet, indem von der Anzahl an Abszessen zu Visite (Woche X) die Anzahl an Abszessen zu Baseline subtrahiert wird.
4. Die Änderung der Anzahl an Fistelgängen/Sinustrakten mit Ausfluss wird berechnet, indem von der Anzahl an Fistelgängen/Sinustrakten mit Ausfluss zu Visite (Woche X) die Anzahl an Fistelgängen/Sinustrakten zu Baseline subtrahiert wird.

5. Für das HiSCR₅₀ Ansprechen muss % Δ AN kleiner oder gleich -50 % sein und für das HiSCR₇₅ Ansprechen entsprechend kleiner oder gleich -75 % (Schritt 2). Zusätzlich darf weder die Änderung der Anzahl an Abszessen (Schritt 3) noch die Änderung der Anzahl an Fistelgängen/Sinustrakten mit Ausfluss (Schritt 4) positiv sein. Folglich gilt ein HiSCR₅₀ bzw. HiSCR₇₅ Ansprechen als erreicht, wenn sich die Anzahl der Abszesse und entzündeten Knoten um mindestens 50 % bzw. 75 % im Vergleich zu Baseline reduziert und sich gleichzeitig die Anzahl an Abszessen und Fistelgängen/Sinustrakten mit Ausfluss nicht erhöht.

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Auswertungen zum HiSCR Ansprechen mit den Erhebungszeitpunkten sind in Tabelle 4-6 gelistet.

Tabelle 4-6: Auswertungen zum HiSCR Ansprechen

Auswertungen	BE HEARD I		BE HEARD II	
	16	48	16	48
HiSCR ₅₀ Ansprechen	X	-	X	-
HiSCR ₇₅ Ansprechen	X	-	X	-
HiSCR ₅₀ Ansprechen im Studienverlauf ^a	-	X	-	X
HiSCR ₇₅ Ansprechen im Studienverlauf ^a	-	X	-	X

a: Für Bimekizumab erfolgt zusätzlich eine deskriptive Darstellung des HiSCR Ansprechens über den gesamten Studienverlauf bis Woche 48.

Patientenrelevanz

Das HiSCR Ansprechen ist ein sensitives Messinstrument zur Bewertung des Therapieansprechens bei HS. Da der HiSCR aktiv entzündete Läsionen berücksichtigt, spiegelt ein Ansprechen eine Verbesserung, also Reduzierung der Krankheitsaktivität für die Patientinnen und Patienten wider. Ein HiSCR₅₀ Ansprechen geht für die Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Schmerzen und der Lebensqualität einher (23, 24). Eine Reduktion der Schmerzen, Schwellungen oder Druckempfindlichkeit von aktiv entzündeten Läsionen und die Verbesserung der Lebensqualität wird von den Patientinnen und Patienten direkt wahrgenommen und geht mit geringeren Beeinträchtigungen im Alltag einher. Dies bestätigt die hohe Relevanz eines HiSCR Ansprechens für die Patientinnen und Patienten mit HS. Das HiSCR Ansprechen ist daher unmittelbar patientenrelevant.

Validität

Der HiSCR wurde spezifisch für die Beurteilung des Therapieansprechens in klinischen Studien bei HS entwickelt, wobei das HiSCR₅₀ Ansprechen häufig als primärer Endpunkt verwendet wird (23, 25). In Validierungsstudien wurde gezeigt, dass der HiSCR sowohl mit dynamischen Messinstrumenten, die den Krankheitsverlauf im Laufe der Zeit erheben, zur Bestimmung des Schweregrads der HS (modifizierter Sartorius-Score und Physician Global Assessment (PGA)) als auch mit den patientenberichteten Endpunkten Schmerz und Lebensqualität korreliert. Zudem wurde eine gute Test-Retest-Reliabilität für den HiSCR nachgewiesen (22, 23, 26). Der HiSCR stellt somit ein valides und sensitives Messinstrument dar, um das klinische Ansprechen bei HS zu beurteilen.

IHS4 (International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System)

Der IHS4 ist ein Messinstrument zur Unterteilung der HS in drei Schweregrade: mild, mittelschwer und schwer. Der dynamische IHS4 ermöglicht eine schnelle und einfache Erfassung des Schweregrads der Erkrankung, sodass es sowohl für die Verwendung in der klinischen Praxis als auch in klinischen Studien geeignet ist. Beim IHS4 wird ein Summenscore gebildet, der ausschließlich die Anzahl der Hautläsionen berücksichtigt, wobei die Läsionen in Abhängigkeit ihrer Art unterschiedlich stark gewichtet werden (27, 28). Neben der Bestimmung des absoluten Schweregrads der HS, wird der IHS4 auch zur Erfassung einer relativen Verbesserung der Erkrankung eingesetzt.

Operationalisierung

Der IHS4 wird basierend auf der Anzahl an Läsionen berechnet und berücksichtigt die folgenden drei Arten von Läsionen: Abszesse, entzündete Knoten und Fistelgänge/Sinustrakte mit Ausfluss. Die Läsionen werden bezüglich ihrer Schwere durch Faktoren unterschiedlich stark gewichtet.

Die Berechnung erfolgt anhand folgender Formel:

$$\text{IHS4} = \text{Anzahl entzündeter Knoten} \times 1 + \text{Anzahl Abszesse} \times 2 \\ + \text{Anzahl Fistelgänge/Sinustrakte mit Ausfluss} \times 4$$

Der Schweregrad der HS wird gemäß des IHS4 in die folgenden drei Kategorien unterteilt:

- Milde HS: $\text{IHS4} \leq 3$
- Mittelschwere HS: $\text{IHS4} = 4$ bis 10
- Schwere HS: $\text{IHS4} \geq 11$

Ein IHS4-55 Ansprechen ist definiert als Reduktion des IHS4 im Vergleich zu Baseline um mindestens 55 % (29).

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Auswertungen zum IHS4 mit den Erhebungszeitpunkten sind in Tabelle 4-7 gelistet.

Tabelle 4-7: Auswertungen zum IHS4

Auswertungen	BE HEARD I	BE HEARD II
	16	16
IHS4-55 Ansprechen	X	X
Änderung des IHS4 zu Baseline	X	X

Patientenrelevanz

Der IHS4 wurde zur dynamischen Messung des Schweregrads der Erkrankung in der Indikation HS entwickelt und ist daher gut geeignet, um die Krankheitsaktivität im Laufe der Zeit zu verfolgen. Das IHS4-55 Ansprechen ist zudem ein sensitives Messinstrument zur Bewertung des Therapieansprechens bei HS. Laut der deutschen S2k-Leitlinie stellen die Reduktion der entzündlichen Aktivität der HS-Läsionen sowie die Prävention von schweren Verläufen einhergehend mit dauerhaften Beeinträchtigungen wichtige Therapieziele in der Behandlung bei HS dar. Für die Beurteilung der Krankheitsaktivität soll bevorzugt der IHS4 eingesetzt werden (2). Der IHS4 ermöglicht eine schnelle Differenzierung zwischen den verschiedenen Schweregraden der HS, was für die Patientinnen und Patienten wichtig ist, um frühzeitig eine geeignete Therapie zu erhalten und dadurch langfristigen irreversiblen Schädigungen, wie der ausgeprägten Vernarbung bei fortschreitender HS, vorzubeugen (27). Darüber hinaus kann anhand des IHS4 die Veränderung der Krankheitsschwere innerhalb eines Schweregrades erfasst werden. Gemäß Definition geht eine Verbesserung der Krankheitsschwere gemäß des IHS4 mit einer reduzierten Anzahl aktiv entzündeter Läsionen einher. Eine Reduktion der Schmerzen, Schwellungen oder Druckempfindlichkeit von aktiv entzündeten Läsionen wird von den Patientinnen und Patienten direkt wahrgenommen und führt zu geringeren Beeinträchtigungen im Alltag. Das IHS4-55 Ansprechen geht für die Patientinnen und Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung der Schmerzen, des Juckreizes und der Lebensqualität einher (30).

Validität

Der IHS4 wurde spezifisch für die HS zur schnellen und einfachen Bestimmung des Schweregrads von den Mitgliedern der European Hidradenitis Suppurativa Foundation (EHSF) mittels Delphi-Verfahren entwickelt und anschließend in einer multizentrischen prospektiven Studie validiert. In der Validierungsstudie wurde eine gute Korrelation mit anderen Messinstrumenten zur Erfassung des Schweregrads (Klassifikation nach Hurley, modifizierter Sartorius Score und PGA) sowie mit der Einschätzung von Expertinnen und Experten gezeigt (27). Zusätzlich wurde mit dem IHS4-55 Ansprechen eine dichotome Version des IHS4 etabliert und validiert. In der Validierungsstudie wurde für das IHS4-55 Ansprechen eine gute Korrelation zum HiSCR₅₀ Ansprechen gezeigt (29). Der IHS4 stellt somit ein valides und sensitives Messinstrument dar, um sowohl den absoluten Schweregrad als auch das klinische Ansprechen bei HS zu beurteilen.

4.2.5.2.2.2 Morbidität – Patientenberichtete Krankheitssymptomatik

HSSDD (Hidradenitis Suppurativa Symptom Daily Diary)

Das HSSDD wurde spezifisch zur Beurteilung des Schweregrads der Leitsymptome für die Indikation HS entwickelt. Beim HSSDD wird neben dem bei HS stark ausgeprägtem Hautschmerz auch die Geruchsbildung, der Juckreiz sowie Ausfluss und Nässen von den Patientinnen und Patienten selbst bewertet (31, 32). Diese Symptome tragen zur hohen Krankheitslast bei HS bei, sodass das HSSDD ein wichtiges Messinstrument in der Indikation HS darstellt.

Operationalisierung

Das HSSDD umfasst die folgenden fünf Domänen: schlimmster Hautschmerz, mittlerer Hautschmerz, Geruchsbildung, schlimmster Juckreiz sowie Ausfluss und Nässen. Die Patientinnen und Patienten bewerten am Ende jeden Tages die Intensität der Symptome innerhalb der letzten 24 Stunden auf einer numerischen Ratingskala (NRS) von 0 (keine Symptome) bis 10 (am schlimmsten vorstellbare Symptome). Im vorliegenden Dossier wird die elektronische Version des HSSDD verwendet, bei der die Patientinnen und Patienten die Fragen auf einem elektronischen Handheld-Gerät beantworten.

Für jede Frage werden wöchentliche Mittelwerte bis Woche 16 berechnet. Hierbei wird die Summe der einzelnen Fragen durch die Anzahl an Tagen, an denen die Frage beantwortet wurde, geteilt. Die Berechnung des wöchentlichen Mittelwerts für die einzelnen Fragen des HSSDD erfolgt, wenn der Fragebogen an mindestens vier Tagen ausgefüllt wurde, sonst wird dieser als fehlend gewertet. Der Mittelwert zu Baseline wird aus den sieben Tagen vor der Baseline-Visite bestimmt. Liegen innerhalb dieses Zeitraums nicht mindestens vier Werte vor, wird der Zeitraum verschoben, bis innerhalb eines Zeitraums von sieben Tagen vier Werte vorliegen. Die Verschiebung erfolgt höchstens bis 14 Tage vor Baseline-Visite, andernfalls wird der Baseline-Wert als fehlend gewertet.

Das Hautschmerz Ansprechen ist definiert als Verbesserung des schlimmsten Hautschmerzes um ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Baseline. In den Studien BE HEARD I und BE HEARD II erfolgte die Auswertung zum Hautschmerz Ansprechen nur für Patientinnen und Patienten, bei denen der schlimmste Hautschmerz zu Baseline ≥ 3 Punkte betrug.

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Auswertungen zum HSSDD mit den Erhebungszeitpunkten sind in Tabelle 4-8 gelistet.

Tabelle 4-8: Auswertungen zum HSSDD

Auswertungen	BE HEARD I	BE HEARD II
	Woche: 16	16
Hautschmerz Ansprechen	X	X
Änderung der HSSDD-Domänen zu Baseline	X	X

Patientenrelevanz

Die Kontrolle der Hauptsymptome bei den Patientinnen und Patienten mit HS ist essenziell, um eine Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen (2). Daher ist es von großer Bedeutung spezifische Fragebögen wie den HSSDD, bei dem die Patientin bzw. der Patient selbst die Ausprägung der Hauptsymptome beurteilt, einzusetzen. Mit dem HSSDD werden die Schmerzen erfasst, welche gemäß des G-BA-Beratungsgesprächs einen patientenrelevanten Endpunkt bei HS darstellen (12). Die Schmerzen gelten bei Patientinnen und Patienten mit HS zudem als Hauptursache für die Verschlechterung der Schlafqualität und Schlaflosigkeit, was auch tagsüber zur Erschöpfung führen kann. Da sich die Patientinnen und Patienten mit HS aufgrund der starken Schmerzen kaum bewegen können, führt dies zu einer starken Einschränkung der täglichen Aktivitäten und zur erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität (33, 34).

Darüber hinaus berücksichtigt das HSSDD mit der Geruchsbildung, dem Juckreiz sowie Ausfluss und Nässen weitere Hauptsymptome der HS, die zur hohen Krankheitslast und Reduktion der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten beitragen. Die Symptome können Ekelgefühle bei den Patientinnen und Patienten auslösen und zum allgemeinen Unwohlsein beitragen. Der stigmatisierende Charakter der Erkrankung führt häufig zur sozialen Isolation (35-37). Da die Beurteilung beim HSSDD durch die Patientin bzw. den Patienten selbst erfolgt, ist eine Reduktion der erfassten Symptome gleichbedeutend mit einer spürbaren Verbesserung des Gesundheitszustands und geht mit weniger Einschränkungen im Alltag einher.

Validität

Das HSSDD wurde spezifisch für die HS entwickelt. Die elektronische Version des HSSDD wurde unter Verwendung der Daten aus den beiden Studien BE HEARD I und BE HEARD II validiert. Das HSSDD weist eine gute Konstruktvalidität und Reliabilität auf. Es wurde gezeigt, dass mittels des HSSDD zwischen bekannten Gruppen, wie der Einteilung des Schweregrads nach Hurley, unterschieden werden kann. Zudem korrelieren alle Domänen des HSSDD mit der Lebensqualität, gemessen anhand des DLQI und HiSQOL (31, 32). Basierend auf den Studiendaten der BE HEARD I und BE HEARD II stellt der HSSDD einen validen Endpunkt dar, um die Symptomatik der HS aus Sicht der Patientinnen und Patienten zu evaluieren.

4.2.5.2.2.3 Lebensqualität

DLQI (Dermatologischer Lebensqualitäts-Fragebogen, Dermatology Life Quality Index)

Der DLQI ist ein Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei dermatologischen Erkrankungen aus Sicht der Patientinnen und Patienten (38). Dieser Fragebogen wurde entwickelt, um ein Verständnis für den Einfluss einer Hauterkrankung auf das körperliche, emotionale und soziale Wohlbefinden einer Person zu erlangen.

Operationalisierung

Der DLQI besteht aus zehn Fragen zu den sechs Domänen: Symptome und Gefühle, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen sowie Behandlung. Die Patientinnen und Patienten beantworten die Fragen unter Berücksichtigung, wie sehr ihre Erkrankung ihr Leben in den vergangenen sieben Tagen beeinflusst hat. Hierbei stehen vier Antwortmöglichkeiten von 0 Punkten (überhaupt nicht) bis 3 Punkten (sehr) zur Auswahl, wobei es für einen Großteil der Fragen als zusätzliche Option die Antwortmöglichkeit „Frage betrifft mich nicht“ gibt. Die Antwort „Frage betrifft mich nicht“ oder eine unbeantwortete Frage werden mit 0 Punkten gewertet. Eine Ausnahme stellt Frage 7 (verhindert Arbeit oder Studium) dar, bei der die Antwort „ja“ mit 3 Punkten gewertet wird. Der DLQI entspricht der Summe der Punkte aller zehn Fragen und kann entsprechend Werte zwischen 0 und 30 Punkten annehmen. Je niedriger die Punktzahl, desto höher wird die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten eingeschätzt.

Falls zwei oder mehr Fragen unbeantwortet bleiben, wird der Fragebogen als fehlend gewertet.

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Auswertungen zum DLQI mit den Erhebungszeitpunkten sind in Tabelle 4-9 gelistet.

Tabelle 4-9: Auswertungen zum DLQI

Auswertungen	BE HEARD I	BE HEARD II
Woche:	16	16
Änderung des DLQI zu Baseline	X	X

Patientenrelevanz

In der deutschen S2k-Leitlinie ist eine Verbesserung der Lebensqualität gemessen anhand des DLQI als Therapieziel definiert und gilt daher als patientenrelevant (2). Darüber hinaus wurde in früheren Nutzenbewertungsverfahren der DLQI vom G-BA bereits als patientenrelevanter Endpunkt bei anderen Hauterkrankungen anerkannt (39). Da die Bewertung durch die Patientinnen und Patienten selbst erfolgt, ist eine Verbesserung des DLQI gleichbedeutend mit einer spürbaren Verbesserung der Lebensqualität.

Validität

Der DLQI ist ein standardisierter und sensitiver Fragebogen für die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus Sicht der Patientinnen und Patienten bei dermatologischen Erkrankungen. Er wurde auch für die Indikation HS validiert und wird als gängiges Messinstrument bei HS eingesetzt (40). Zudem ermöglicht die Übersetzung des Fragebogens in zahlreiche Sprachen, darunter Deutsch, eine breite Anwendung des Messinstruments (41). In früheren Nutzenbewertungsverfahren wurde der DLQI vom G-BA bereits als valider Endpunkt bei anderen Hauterkrankungen anerkannt (39).

HiSQOL (Fragebogen zur erkrankungsbezogenen Lebensqualität, Hidradenitis Suppurativa Quality of Life)

Der HiSQOL ist ein spezifisch für die HS entwickelter Fragebogen zur Erhebung der erkrankungsbezogenen Lebensqualität aus Sicht der Patientinnen und Patienten (42).

Operationalisierung

Der HiSQOL umfasst 17 Items zur Erhebung der Auswirkung der HS auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten innerhalb der letzten sieben Tage. Die Items beziehen sich auf die folgenden drei Domänen: Symptomatik, psychosoziale Auswirkungen sowie Aktivitäten und Anpassungen. Die Patientin bzw. der Patient bewertet die Items mit 0 (keine Auswirkungen) bis 4 (extreme Auswirkungen bzw. nicht möglich aufgrund der HS). Darüber hinaus werden eine fehlende Antwort oder die folgenden Antwortoptionen ebenfalls mit 0 gewertet: „ich mache das normalerweise nicht, sodass die HS keine Auswirkungen hat“, „ich bin nicht sexuell aktiv“ und „ich arbeite oder studiere nicht“. Der HiSQOL ist die Summe aller Antworten, sodass dieser Werte zwischen 0 und 68 annehmen kann. Je höher der HiSQOL, desto geringer ist die Lebensqualität.

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Auswertungen zum HiSQOL mit den Erhebungszeitpunkten sind in Tabelle 4-10 gelistet.

Tabelle 4-10: Auswertungen zum HiSQOL

Auswertungen	BE HEARD I	BE HEARD II
Woche:	16	16
Änderung des HiSQOL zu Baseline	X	X

Patientenrelevanz

In der deutschen S2k-Leitlinie ist eine Verbesserung der Lebensqualität als Therapieziel definiert und gilt daher als patientenrelevant (2). Da die Patientinnen und Patienten anhand des HiSQOL die Auswirkungen der Erkrankung auf ihre Lebensqualität selbst bewerten, geht eine Verbesserung des HiSQOL mit einer spürbaren Verbesserung des Gesundheitszustands und der Lebensqualität einher. Der HiSQOL beinhaltet zudem Items zu den Krankheitsdomänen Schmerzen, Bewegungs- und Funktionseinschränkungen sowie Schlafqualität, die vom G-BA im Beratungsgespräch als patientenrelevant eingestuft wurden (12). Klinische Studien haben gezeigt, dass der HiSQOL mit anderen patientenrelevanten Endpunkten wie dem DLQI korreliert. Zusätzlich wurde bereits bei der Auswahl der Items des HiSQOL die Meinung von Patientinnen und Patienten berücksichtigt (42).

Validität

Der HiSQOL Fragebogen wurde zur Erfassung der Lebensqualität spezifisch für die Indikation HS entwickelt und validiert. Für den HiSQOL wurde eine hohe konvergente Validität im Vergleich mit dem DLQI durch den Nachweis einer hohen Korrelation der beiden Messinstrumente bei der Erfassung der Lebensqualität gezeigt. Darüber hinaus wurde für den HiSQOL eine exzellente interne Konsistenz und hohe Interrater-Reliabilität nachgewiesen (42).

4.2.5.2.2.4 Verträglichkeit

UE (Unerwünschte Ereignisse)

Zur Beurteilung der Verträglichkeit werden im vorliegenden Dossier patientenrelevante Endpunkte zu UE dargestellt.

Operationalisierung

In den Studien BE HEARD I und BE HEARD II wurden UE dokumentiert, die vor Studienbeginn nicht vorlagen oder die sich im Studienverlauf verschlechterten oder wieder auftraten. Alle Symptome, die in Verbindung mit der HS-Erkrankung stehen, wurden nur dann als UE betrachtet, wenn eine klinisch signifikante Verschlechterung vorlag. UE wurden von der Prüferärztin bzw. dem Prüferarzt erfasst, im elektronischen Prüfbogen (electronic Case Report Form, eCRF) dokumentiert und anschließend mittels Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 19.0 in System Organ Class (SOC), High Level Term (HLT), High Level Group Term (HLGT) und Preferred Term (PT) kodiert. Die Erhebung der UE erfolgte über die gesamte Studiendauer (vom Unterschreiben der Einverständniserklärung bis Studienende), einschließlich jeglicher im Protokoll definierten Vor- und Nachbehandlungsphasen.

Im Dossier werden die Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) dargestellt. Diese sind definiert als solche UE, die mit oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation, einschließlich der 20-wöchigen Safety Follow-Up (SFU) Periode, begonnen haben. Wenn es aufgrund unvollständiger Daten nicht möglich war, zu bestimmen, ob ein UE treatment-emergent war, wurde angenommen, dass es sich um ein TEAE handelte. Alle Ergebnisse zu den UE werden im vorliegenden Dossier deskriptiv (n (%)) dargestellt.

Übersicht der UE

Die Operationalisierung von Endpunkten zur Übersicht der UE ist im Folgenden detailliert beschrieben und erfolgte in den beiden Studien BE HEARD I und BE HEARD II analog, sofern dies nicht anders angegeben ist.

UE (Gesamt)

Ein UE ist definiert als jegliche ungünstige medizinische Gegebenheit (z. B. ein abnormaler Laborwert, Symptom oder Krankheitsbild), das nach der Verabreichung von mindestens einer Dosis der Studienmedikation bei einer Patientin bzw. einem Patienten auftritt. Dabei muss das UE nicht in kausalem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehen. Es wurden UE erfasst, die zum Zeitpunkt der initialen Studienvisite nicht vorlagen, sich seither verschlechtert haben oder wieder aufgetreten sind. HS-assoziierte Symptome wurden dann als UE dokumentiert, wenn sich ihre Ausprägung oder ihre Auftretshäufigkeit gegenüber der Baseline oder der Patientenhistorie klinisch relevant verschlechtert haben.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Ein SUE ist definiert als ein Ereignis, das tödlich oder lebensbedrohend ist, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt, eine kongenitale Anomalie bzw. ein Geburtsfehler ist, eine Hospitalisierung oder Verlängerung dieser erforderlich macht, oder ohne medizinische oder chirurgische Behandlung zu einem der vorher genannten Kriterien eines SUE führt. Eine aktive Tuberkulose wurde als SUE gemeldet.

UE differenziert nach Schweregrad

Die Erhebung der UE differenziert nach Schweregrad erfolgte gemäß der Einteilung mild, moderat und schwer. Dabei wurden die UE nach Ermessen des Prüfarztes folgendermaßen beurteilt:

- Mild: Die Patientin bzw. der Patient nimmt das UE wahr, es beeinträchtigt jedoch nicht die Aktivitäten des täglichen Lebens und löst nur minimale Beschwerden aus.
- Moderat: Das UE löst ausreichende Beschwerden aus und beeinträchtigt die Aktivitäten des täglichen Lebens der Patientin bzw. des Patienten.
- Schwer: Das UE verhindert es, Aktivitäten des täglichen Lebens nachzugehen.

UE, die zum Studienabbruch führten

UE, die zum Studienabbruch führten, sind UE, aufgrund derer eine Patientin bzw. ein Patient nicht weiter an der Studie teilnahm.

UE, die zum Tod führten

Jegliche UE, die zum Tod einer Patientin bzw. eines Patienten führten.

Detalldarstellung der UE

Detalldarstellung der UE, SUE und schweren UE auf Ebene der SOC und PT

Im Dossier werden die folgenden UE, SUE und schweren UE nach SOC und PT dargestellt:

- UE mit $\geq 10\%$ Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm
- SUE mit $\geq 5\%$ Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm
- Schwere UE mit $\geq 5\%$ Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm
- UE, die zum Studienabbruch führten

UE von besonderem Interesse

Die Definition der UE von besonderem Interesse basiert auf den Erkenntnissen aus dem klinischen Studienprogramm von Bimekizumab, auf möglichen mit Immunmodulatoren in Verbindung stehenden Risiken sowie Erkenntnissen von anderen Medikamenten mit verwandtem Wirkmechanismus. Für potenzielle Hy's Law Fälle war eine Berichterstattung an die regulatorischen Behörden notwendig. Für alle anderen UE von besonderem Interesse war keine Berichterstattung notwendig, es wurden jedoch Maßnahmen für eine besondere Überwachung und zusätzliche Datenerfassung getroffen. UE von besonderem Interesse werden im Dossier unabhängig von der Ereignisrate dargestellt.

Potenzielle Hy's Law Fälle

Die Behandlung der HS mit Biologika, insbesondere die Behandlung mit TNF- α -Inhibitoren, kann in seltenen Fällen zu einem Anstieg der Leberwerte Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) führen, was auf eine potenzielle Hepatotoxizität hindeutet (43).

Nach dem Hy's Law gelten folgende abnormale Laborwerte als potenzielle Indikatoren einer arzneimittelinduzierten Hepatotoxizität, wenn keine alternative Erklärung vorliegt:

- ein Wert für ALT oder AST, der mindestens dreimal höher liegt als die Höchstgrenze des Normbereiches, in Kombination mit
- einem Wert für das Gesamtbilirubin, der mindestens zweimal höher liegt als die Höchstgrenze des Normbereiches, ohne dass der Wert für die alkalische Phosphatase mindestens zweimal höher liegt als die Höchstgrenze des Normbereiches (44, 45).

Potenzielle Hy's Law Fälle, die aus Laborergebnissen abgeleitet werden, können nicht in Schweregrade differenziert werden. Daher werden die Hy's Law Fälle im Dossier nicht differenziert nach Schweregrad dargestellt.

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Auswertungen zu UE mit den entsprechenden Erhebungszeitpunkten sind in Tabelle 4-11 gelistet.

Schwerwiegende Infektionen, Pilzinfektionen, opportunistische Infektionen einschließlich Tuberkulose

Aufgrund ihrer immunmodulierenden und -suppressiven Wirkungen können Biologika das Risiko für Infektionen (schwerwiegende Infektionen, Pilzinfektionen oder opportunistische Infektionen einschließlich Tuberkulose) erhöhen. Unter Therapie mit den bisher zugelassenen Biologika konnte kein Anstieg des Tuberkulose-Risikos beobachtet werden, die Behandlung ist bei einer aktiven Tuberkulose-Infektion jedoch in der Regel kontraindiziert (15, 46).

Als **schwerwiegende Infektionen** wurden diejenigen UE identifiziert, die mithilfe der MedDRA SOC-Klassifikation „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ als SUE dokumentiert wurden. **Pilzinfektionen** wurden mithilfe des HLGT „Infektionserkrankungen durch Pilze“ erhoben. **Opportunistische Infektionen einschließlich Tuberkulose** wurden mittels einer präspezifizierten Sponsor-definierten Suchliste erhoben und anschließend geprüft. Die Suchkriterien sind in Anhang 4-G hinterlegt.

Malignitäten

Da immunsuppressiv wirkende Biologika potenziell ein Wiederauftreten maligner Erkrankungen, einschließlich Lymphome, begünstigen können (15), wurden Malignitäten als UE von besonderem Interesse definiert.

Malignitäten wurden über das Standardised MedDRA Query (SMQ) „maligne oder unspezifizierte Tumoren“ erhoben.

Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)

Zu den typischen Komorbiditäten der HS zählen auch kardiovaskuläre Erkrankungen (47). In der Literatur wird berichtet, dass die Behandlung mit einigen TNF- α -Inhibitoren einen ungünstigen Effekt auf vorbestehende höhergradige Herzinsuffizienzen (New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation III und IV) haben kann (15). Da Biologika somit potenziell zu einem erhöhten Risiko von MACE beitragen können, wurden MACE als UE von besonderem Interesse erhoben.

Die Klassifikation eines kardiovaskulären UE als MACE erfolgte durch ein externes unabhängiges Komitee, bestehend aus erfahrenen Kardiologen. Durch das Komitee wurden diejenigen aufgetretenen UE auf Ebene der PT bewertet, die zuvor einem von 24 Ereignistypen zugeordnet werden konnten (Anhang 4-G).

Neutropenie

Unter der Behandlung mit dem IL-17-Inhibitor Secukinumab und dem TNF- α -Inhibitor Adalimumab wurde das Auftreten von Neutropenien beobachtet (15, 46), sodass diese als UE von besonderem Interesse ausgewertet wurden.

Die folgenden MedDRA-PT wurden a priori definiert und unabhängig vom Schweregrad zu dem UE Neutropenie zusammengefasst: Autoimmune Neutropenie, Stabkernige erniedrigt, zyklische Neutropenie, febrile Neutropenie, idiopathische Neutropenie, Neutropenie, neutropenische Infektion, neutropenische Sepsis und Neutrophilenzahl erniedrigt.

Suizidgedanken und -verhalten

Depressionen, Angststörungen und Suizidgedanken zählen zu den Komorbiditäten bei HS (48, 49). Potenzielle neuropsychiatrische Ereignisse wurden von einem externen Komitee, bestehend aus erfahrenen Neuropsychiaterinnen und Neuropsychiatern untersucht. Das Komitee beurteilte, ob diese Ereignisse mit Suizidgedanken und -verhalten assoziiert waren. In die Analysen wurden diejenigen Ereignisse, die durch das Komitee positiv-adjudiziert beurteilt wurden (d. h. die Ergebnisse waren mit Suizidgedanken und -verhalten assoziiert), aufgenommen.

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Unter der Therapie mit IL-17-Inhibitoren wurden vermehrt Neuerkrankungen und Exazerbationen von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen beobachtet (46). Diese wurden folglich als UE von besonderem Interesse ausgewertet.

Ein externes Bewertungskomitee bestehend aus Experten für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen beurteilte potenzielle entzündliche Darmerkrankungen und klassifizierte diese in 17 verschiedene Ereignistypen:

- Ereignistyp-Code 1 (mögliche)/2 (wahrscheinliche)/3 (gesicherte) chronisch-entzündliche Darmerkrankung – Morbus Crohn
- Ereignistyp-Code 4 (mögliche)/5 (wahrscheinliche)/6 (gesicherte) chronisch-entzündliche Darmerkrankung – Colitis ulcerosa
- Ereignistyp-Code 7 (mögliche)/8 (wahrscheinliche)/9 (gesicherte) chronisch-entzündliche Darmerkrankung – unklassifiziert
- Ereignistyp-Code 10: Symptome, die nicht mit einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung übereinstimmen
- Ereignistyp-Code 11 (mögliche)/12 (wahrscheinliche)/13 (gesicherte) chronisch-entzündliche Darmerkrankung – mikroskopische Colitis
- Ereignistyp-Code 14 (mögliche), 15 (wahrscheinliche), 16 (gesicherte) chronisch-entzündliche Darmerkrankung – keine weitere Differenzierung
- Ereignistyp-Code 99: Keine ausreichenden Informationen zur Adjudikation

Im vorliegenden Dossier erfolgt eine zusammenfassende Darstellung aller adjudizierten chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Ereignistyp-Code: 1-9 und 11-16).

Hypersensitivität einschließlich anaphylaktischer Reaktionen

Da Hypersensitivität einschließlich anaphylaktischer Reaktionen mit der Behandlung von injizierbaren Biologika assoziiert sein kann, wurden diese Ereignisse als UE von besonderem Interesse definiert (46).

Für die Dokumentation von akuten anaphylaktischen Reaktionen am Tag der Injektion oder am Folgetag wurde der MedDRA Anaphylaxie Algorithmus verwendet. Dazu werden verschiedene PT aus der engen und der breiten Suche des SMQ „anaphylaktische Reaktionen“ den im Folgenden definierten Kategorien A, B, C und D zugeordnet (Anhang 4-G).

Eine anaphylaktische Reaktion liegt gemäß dem MedDRA Anaphylaxie Algorithmus vor, wenn für eine Patientin bzw. einen Patienten am Tag der Injektion oder am darauffolgenden Tag folgende PT dokumentiert werden:

- Ein PT aus der engen Suche des SMQ „anaphylaktische Reaktionen“ (Kategorie A)
- Ein PT aus Kategorie B (obere Atemwege/respiratorisch) und ein PT aus Kategorie C (Angioödem/Urtikaria/Pruritus/Flush)
- Ein PT aus Kategorie D (kardiovaskulär/Hypotonie) und entweder ein PT aus Kategorie B (obere Atemwege/respiratorisch) oder ein PT aus Kategorie C (Angioödem/Urtikaria/ Pruritus/Flush)

Hypersensitivität wurde durch das SMQ „Hypersensibilität“ identifiziert. Alle PT in der engen Suche wurden in die Analyse eingeschlossen. Zusätzlich wurden als schwerwiegende Hypersensitivität diejenigen UE identifiziert, die mithilfe des SMQ „Hypersensibilität“ als SUE dokumentiert wurden.

Reaktionen an der Injektionsstelle wurden durch die HLT „Reaktionen an der Verabreichungsstelle ANE“ und „Reaktionen an der Injektionsstelle“ identifiziert.

Im vorliegenden Dossier wird die Inzidenz der UE anaphylaktische Reaktionen, Hypersensitivität, schwerwiegende Hypersensitivität und Reaktionen an der Injektionsstelle dargestellt.

Hepatotoxizität

Da eine Behandlung mit biologischen Therapeutika, insbesondere mit TNF- α -Inhibitoren, zu hepatischen Nebenwirkungen führen kann (43), wurden diese Ereignisse als UE von besonderem Interesse definiert.

Hepatische Ereignisse wurden gemäß dem Protokoll mithilfe des SMQ „Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – Umfassende Suche“ erhoben, unabhängig davon, ob die Prüferärztin bzw. der Prüferarzt die Ereignisse der Studienmedikation zuordnete. Die beiden Sub-SMQ „Neubildungen der Leber, gutartig (einschließlich Zysten und Polypen)“ sowie „Tumoren der Leber unspezifizierter Malignität“ wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Tabelle 4-11: Auswertungen zu UE

Auswertungen	BE HEARD I	BE HEARD II
Woche:	16	16
Übersicht der UE		
UE (Gesamt)	X	X
SUE	X	X
UE nach Schweregrad		
Milde UE	X	X
Moderate UE		
Schwere UE		
UE, die zum Studienabbruch führten	X	X
UE, die zum Tod führten	X	X
Detaildarstellung der UE auf Ebene der SOC und PT		
UE mit $\geq 10\%$ Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm	X	X
SUE mit $\geq 5\%$ Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm	X	X
Schwere UE mit $\geq 5\%$ Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm	X	X
UE, die zum Studienabbruch führten	X	X
UE von besonderem Interesse		
Potenzielle Hy's Law Fälle	X	X
Infektionen		
Schwerwiegende Infektionen	X	X
Pilzinfektionen		
Opportunistische Infektionen einschließlich Tuberkulose		
Malignitäten	X	X
MACE	X	X
Neutropenie	X	X
Suizidgedanken und -verhalten	X	X
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	X	X
Hypersensitivität einschließlich anaphylaktischer Reaktionen		
Anaphylaktische Reaktionen		
Hypersensitivität	X	X
Schwerwiegende Hypersensitivität		
Reaktionen an der Injektionsstelle		
Hepatotoxizität	X	X

Patientenrelevanz

Das Auftreten von TEAE ist per Definition bereits patientenrelevant (50). Neben der zusätzlichen Symptomatik kann eine unerwünschte Arzneimittelwirkung aber auch zu einer Therapieänderung oder sogar zum Abbruch der Therapie führen, wodurch die Effektivität der Therapie gemindert werden kann. UE können außerdem zu Compliance-Problemen führen und damit die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolges verringern. Aus sozioökonomischer Sicht verursacht der zusätzliche Behandlungsbedarf außerdem weitere Kosten und einen erhöhten Bedarf an Ressourcen.

In Abhängigkeit ihrer Schwere und Häufigkeit können UE außerdem die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinträchtigen. Dies kann entweder direkt durch zusätzliche/neue Symptome oder indirekt durch ein Nachlassen des Therapieerfolges aufgrund von Compliance-Problemen oder Dosisanpassungen bedingt sein.

Validität

Die Studien BE HEARD I und BE HEARD II wurden entsprechend der International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Leitlinien für Good Clinical Practice (GCP) durchgeführt. Die Daten zur Verträglichkeit wurden in regelmäßigen Abständen von einem unabhängigen Datenüberwachungskomitee (Data Monitoring Committee, DMC) kontrolliert. Alle UE wurden mit einem einheitlichen und international verbindlichen Vokabular (MedDRA Version 19.0) erfasst und in SOC, HLT, HLGT und PT kodiert.

4.2.5.2.3 Statistische Methoden

Im Folgenden wird die statistische Methodik der im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellten Studien BE HEARD I und BE HEARD II dargestellt. Das methodische Vorgehen erfolgte für beide Studien analog, sofern nicht anders angegeben.

Analyse-Sets

Randomized Set (RS)

Das RS schloss alle randomisierten Patientinnen und Patienten ein. Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß ihrer randomisierten Behandlungszuteilung analysiert, unabhängig davon, welche Behandlung sie tatsächlich erhalten haben. In den Studien BE HEARD I und BE HEARD II wurden alle Endpunkte zu Wirksamkeit und Lebensqualität basierend auf dem RS ausgewertet.

Safety Set (SS)

Das SS schloss alle randomisierten Patientinnen und Patienten ein, die mindestens eine Dosis eines Prüfpräparates (Bimekizumab oder Placebo) erhalten hatten. Die Patientinnen und Patienten wurden gemäß ihrer tatsächlichen Behandlung analysiert, unabhängig von ihrer Behandlungszuteilung bei der Randomisierung. In den Studien BE HEARD I und BE HEARD II wurden alle Endpunkte zur Verträglichkeit basierend auf dem SS ausgewertet.

Active Medication Set (AMS)

Das AMS schloss alle randomisierten Patientinnen und Patienten ein, die mindestens eine Dosis Bimekizumab erhalten haben. In den Studien BE HEARD I und BE HEARD II wurden alle Endpunkte zur Verträglichkeit, die Daten aus der initialen Behandlungsperiode und/oder der Erhaltungsperiode enthalten, basierend auf dem AMS ausgewertet.

Maintenance Set (MS)

Das MS schloss alle randomisierten Patientinnen und Patienten ein, die mindestens eine Dosis Bimekizumab in der Erhaltungsperiode erhalten haben.

Statistische Auswertung der Endpunkte

Die statistische Auswertung der Endpunkte erfolgte gemäß den Vorgaben der Studienunterlagen der Studien BE HEARD I (3, 18, 20) und BE HEARD II (4, 19, 21).

Erhebungszeitpunkte

Für die Studien BE HEARD I und BE HEARD II werden die Ergebnisse von patientenrelevanten Endpunkten zu Woche 16 ausgewertet und im Dossier dargestellt. Eine Darstellung zu Woche 16 wurde gewählt, weil zu diesem Zeitpunkt alle patientenrelevanten Endpunkte in der Studie erhoben wurden und die placebokontrollierte Studienperiode zu diesem Zeitpunkt endete. Ergänzend wird das HiSCR Ansprechen im Studienverlauf unter Bimekizumab bis Woche 48 dargestellt. Darüber hinaus werden die Ergebnisse von Bimekizumab für die Endpunkte, die bis Woche 48 erhoben wurden, über den gesamten Studienzeitraum ergänzend beschrieben (Tabelle 4-5).

Methoden zur Ersetzung fehlender Werte

Die Imputation fehlender Daten erfolgte gemäß den Vorgaben der Studienunterlagen der Studien BE HEARD I (3, 18, 20) und BE HEARD II (4, 19, 21).

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend. Keine Studie hat die Einschlusskriterien für das Anwendungsgebiet erfüllt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend. Keine Studie hat die Einschlusskriterien für das Anwendungsgebiet erfüllt.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend. Keine Studie hat die Einschlusskriterien für das Anwendungsgebiet erfüllt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}.

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

Keine Studie hat die Einschlusskriterien für das Anwendungsgebiet erfüllt. Der Placebo-Kontrollarm der beiden RCT BE HEARD I und BE HEARD II umfasst einen Zeitraum von 16 Wochen. Da es sich bei HS um eine chronische Erkrankung handelt, werden gemäß den Vorgaben des G-BA nur Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen berücksichtigt (12).

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z. B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapierme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapierme
HS0001	ja	ja	abgeschlossen	Screening Periode: ≥ 2 Wo. bis ≤ 4 Wo. Behandlungsperiode: 12 Wo. SFU Periode: 20 Wo.	<u>Bimekizumab 640 mg (Initialdosis) \rightarrow 320 mg Q2W</u> Woche 0 s. c. 640 mg Bimekizumab, danach Woche 2 - 10 s. c. 320 mg Bimekizumab Q2W Woche 5, 7 und 9: eine Placebo-Injektion <u>Adalimumab 160 mg (Initialdosis) \rightarrow 80 mg \rightarrow 40 mg Q1W</u> Woche 0 s. c. 160 mg Adalimumab Woche 2 s. c. 80 mg Adalimumab, danach Woche 4 - 10 s. c. 40 mg Adalimumab Q1W Woche 4, 6, 8 und 10: eine Placebo-Injektion <u>Placebo:</u> Woche 0 Initialdosis von vier Placebo-Injektionen Woche 2, 4, 6, 8 und 10: zwei Placebo-Injektionen Woche 5, 7 und 9: eine Placebo-Injektion

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
BE HEARD I (HS0003)	ja	ja	abgeschlossen	Screening Periode: ≥ 2 Wo. bis ≤ 5 Wo. Behandlungsperiode: 48 Wo. SFU Periode: 20 Wo.	<u>Placebo → Bimekizumab 320 mg Q2W</u> Woche 0 - 16 s. c. Placebo Woche 16 - 48 s. c. 320 mg Bimekizumab Q2W <u>Bimekizumab 320 mg Q4W</u> Woche 0 - 48 s. c. 320 mg Bimekizumab Q4W <u>Bimekizumab 320 mg Q2W</u> Woche 0 - 48 s. c. 320 mg Bimekizumab Q2W <u>Bimekizumab 320 mg Q2W → 320 mg Q4W</u> Woche 0 - 16 s. c. 320 mg Bimekizumab Q2W Woche 16 - 48 s. c. 320 mg Bimekizumab Q4W
BE HEARD II (HS0004)	ja	ja	abgeschlossen	Screening Periode: ≥ 2 Wo. bis ≤ 5 Wo. Behandlungsperiode: 48 Wo. SFU Periode: 20 Wo.	<u>Placebo → Bimekizumab 320 mg Q2W</u> Woche 0 - 16 s. c. Placebo Woche 16 - 48 s. c. 320 mg Bimekizumab Q2W <u>Bimekizumab 320 mg Q4W</u> Woche 0 - 48 s. c. 320 mg Bimekizumab Q4W <u>Bimekizumab 320 mg Q2W</u> Woche 0 - 48 s. c. 320 mg Bimekizumab Q2W <u>Bimekizumab 320 mg Q2W → 320 mg Q4W</u> Woche 0 - 16 s. c. 320 mg Bimekizumab Q2W

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					Woche 16 – 48 s. c. 320 mg Bimekizumab Q4W

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 25.03.2024

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-12 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
HS0001	Die Studiendauer entspricht nicht der vom G BA vorgeschriebenen Dauer von mindestens 24 Wochen bei chronischen Erkrankungen.
BE HEARD I (HS0003)	Die Vergleichstherapie (Placebo) entspricht nicht der zVT.
BE HEARD II (HS0004)	Die Vergleichstherapie (Placebo) entspricht nicht der zVT.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

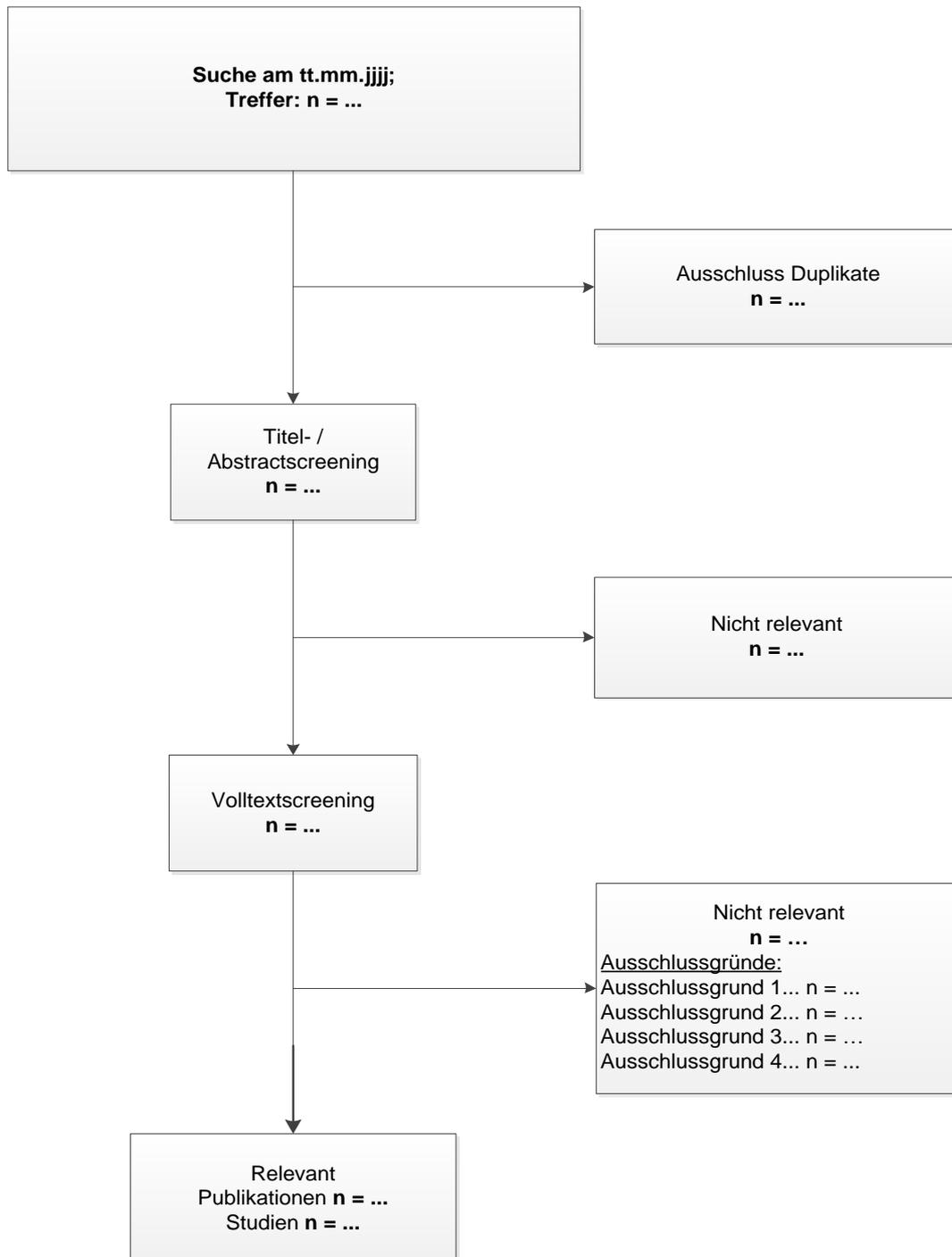


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

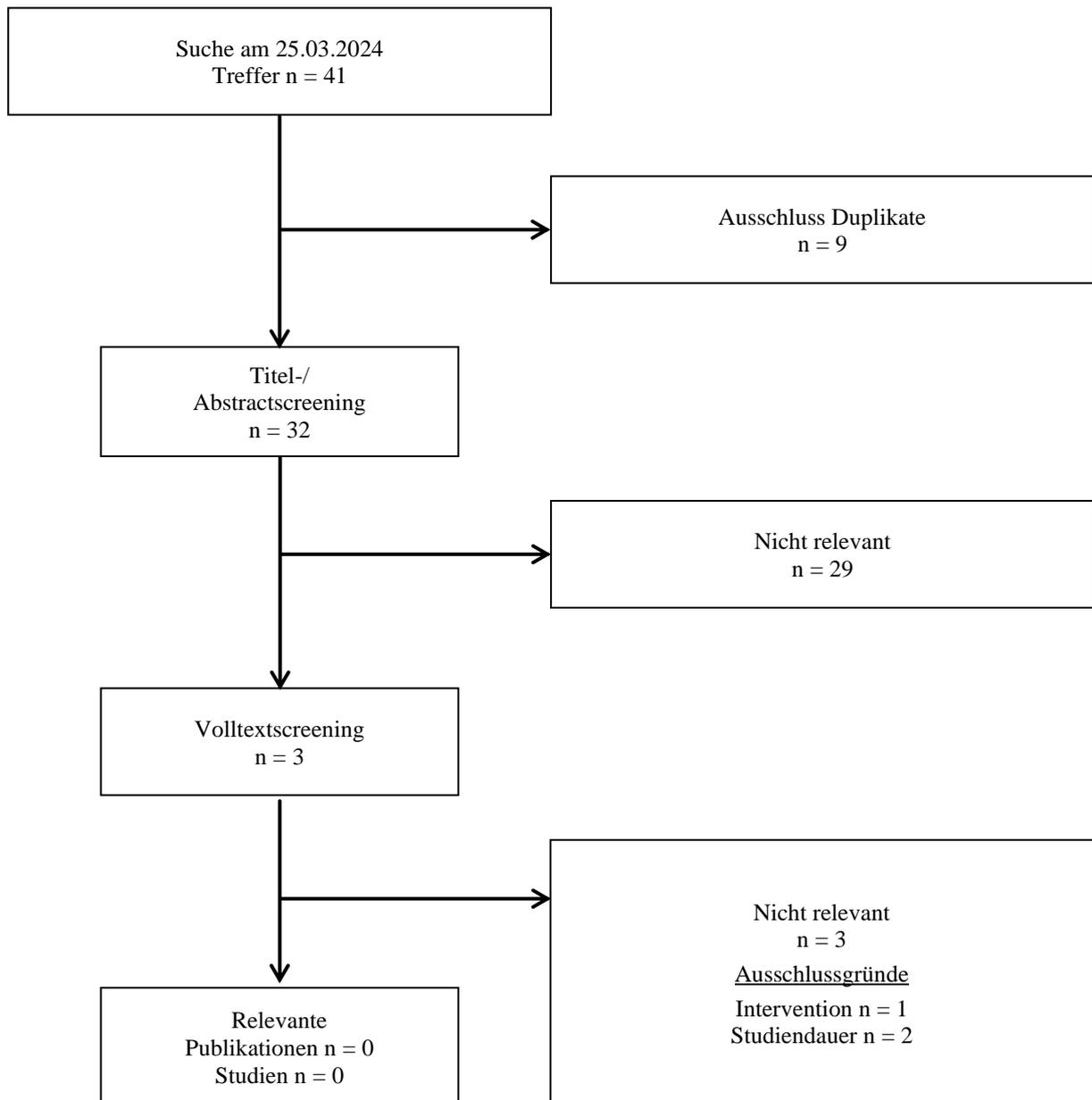


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 25.03.2024. Die Suche in MEDLINE und EMBASE sowie in Cochrane Central Register of Controlled Trials ergab insgesamt 41 Treffer, davon waren neun Duplikate. Von den verbleibenden 32 Treffern wurden Titel und Abstract gemäß den in Tabelle 4-1 genannten Ein- und Ausschlusskriterien gescreent. 29 Treffer wurden als nicht relevant bewertet und daher ausgeschlossen. Nach der Volltextesichtung wurden drei weitere Publikationen ebenfalls ausgeschlossen (Abbildung 4-2 und Anhang 4-C). Für das Anwendungsgebiet wurde keine Publikation bzw. keine Studie als relevant eingestuft.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-12) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Für das Anwendungsgebiet wurde gemäß den in Tabelle 4-1 genannten Ein- und Ausschlusskriterien keine relevante Studie in der Studienregister-/Studienergebnisdatenbankrecherche identifiziert. Die ausgeschlossenen Studien sind unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D gelistet.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 25.03.2024

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-12) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-15: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
In der Suche auf der Internetseite des G-BA wurden keine relevanten Studien identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 25.03.2024

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
In den Recherchen wurden keine relevanten Studien identifiziert.						
aktiv-kontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
In den Recherchen wurden keine relevanten Studien identifiziert.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

Für das Anwendungsgebiet wurden gemäß den in Tabelle 4-1 genannten Ein- und Ausschlusskriterien keine relevanten Studien in den Recherchen identifiziert.

Im Nachfolgenden werden die Studie BE HEARD I und BE HEARD II ergänzend dargestellt. Die Studien sind in Tabelle 4-17 gelistet.

Tabelle 4-17: Ergänzend dargestellter Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^a (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^b (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
BE HEARD I	ja	ja	nein	ja (3)	<u>ClinicalTrials.gov:</u> NCT04242446 (51) <u>EU-CTR:</u> 2019-002550-23 (52) <u>ICTRP Search Portal</u> NL-OMON52878 (53)	nein
BE HEARD II	ja	ja	nein	ja (4)	<u>ClinicalTrials.gov:</u> NCT04242498 (54) <u>EU-CTR:</u> 2019-002551-42 (55) <u>ICTRP Search Portal:</u> JPRN-jRCT 2080225271 (56)	nein
<p>Die gelisteten Studien werden ergänzend in Modul 4E dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>b: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>c: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Im vorliegenden Dossier werden aus Gründen der Transparenz die doppelblinde, placebokontrollierte Periode der Studie BE HEARD I und der BE HEARD II als beste verfügbare Evidenz ergänzend dargestellt. Die Charakterisierung der Studien und die durchgeführten Interventionen sind in Tabelle 4-18 und Tabelle 4-19 aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
BE HEARD I	RCT, doppelblind, placebo-kontrolliert, Phase III, multizentrisch	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver mittelschwerer bis schwerer HS, die auf eine konventionelle systemische HS-Therapie unzureichend angesprochen haben. <ul style="list-style-type: none"> - HS-Läsionen in mindestens zwei unterschiedlichen anatomischen Bereichen, von denen einer mindestens Hurley-Stadium II oder III sein muss - mittelschwere bis schwere HS, definiert als insgesamt ≥ 5 entzündete Läsionen 	<u>Bimekizumab Q2W/Q2W</u> (n = 143) 320 mg s. c. Q2W bis Wo. 48 <u>Bimekizumab Q4W/Q4W</u> (n = 144) 320 mg s. c. Q4W bis Wo. 48 <u>Bimekizumab Q2W/Q4W</u> (n = 146) 320 mg s. c. Q2W bis Wo. 16, ab Wo 16 bis 48 320 mg s. c. Q4W <u>Placebo/ Bimekizumab Q2W</u> (n = 72) Placebo bis Wo. 16, ab Wo 16 bis 48 320 mg Bimekizumab s. c. Q2W	<u>Woche 0 bis 16</u> Doppelblinde, placebokontrollierte initiale Behandlungsperiode <u>Ab Woche 16 bis 48</u> Doppelblinde Erhaltungsperiode ohne Kontrollarm (Interimsanalyse: Nachdem alle Patientinnen und Patienten die Visite zu Woche 48 abgeschlossen hatten) <u>Ab Woche 48 bis 20 Wo. nach der letzten Studienmedikation</u> SFU Periode (Finale Analyse oder Aufnahme in Extensions-Studie)	87 Studienzentren in 15 Ländern aufgeteilt in vier Regionen <u>Region 1</u> Nordamerika: Kanada, USA <u>Region 2</u> Westeuropa: Belgien, Frankreich, Dänemark, Deutschland, Italien, Niederlande, Norwegen, Schweiz, Spanien <u>Region 3</u> Zentral-/Osteuropa: Griechenland <u>Region 4</u> Asien/ Australien: Australien, Israel, Türkei Tatsächliche Studiendauer: 02/2020 - 11/2022	Primär HiSCR ₅₀ Ansprechen zu Wo. 16 Patientenrelevant sekundär Wirksamkeit: <ul style="list-style-type: none"> - HiSCR₇₅ Ansprechen zu Wo. 16 - Änderung des DLQI zu Baseline zu Wo. 16 - Änderung der HSSDD-Domäne schlimmster Hautschmerz zu Baseline zu Wo. 16 - Hautschmerz Ansprechen zu Wo. 16 bei Patientinnen und Patienten mit einem Wert von ≥ 3 zu Baseline

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
BE HEARD II	RCT, doppelblind, placebo-kontrolliert, Phase III, multizentrisch	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver mittelschwerer bis schwerer HS, die auf eine konventionelle systemische HS-Therapie unzureichend angesprochen haben. <ul style="list-style-type: none"> - HS-Läsionen in mindestens zwei unterschiedlichen anatomischen Bereichen, von denen einer mindestens Hurley-Stadium II oder III sein muss - mittelschwere bis schwere HS, definiert als insgesamt ≥ 5 entzündete Läsionen 	<p><u>Bimekizumab Q2W/Q2W</u> (n = 145) 320 mg s. c. Q2W bis Wo. 48</p> <p><u>Bimekizumab Q4W/Q4W</u> (n = 144) 320 mg s. c. Q4W bis Wo. 48</p> <p><u>Bimekizumab Q2W/Q4W</u> (n = 146) 320 mg s. c. Q2W bis Wo. 16, ab Wo 16 bis 48 320 mg s. c. Q4W</p> <p><u>Placebo/ Bimekizumab Q2W</u> (n = 74) Placebo bis Wo. 16, ab Wo 16 bis 48 320 mg Bimekizumab s. c. Q2W</p>	<p><u>Woche 0 bis 16</u> Doppelblinde, placebokontrollierte initiale Behandlungsperiode</p> <p><u>Ab Woche 16 bis 48</u> Doppelblinde Erhaltungsperiode ohne Kontrollarm (Interimsanalyse: Nachdem alle Patientinnen und Patienten die Visite zu Woche 48 abgeschlossen hatten)</p> <p><u>Ab Woche 48 bis 20 Wo. nach der letzten Studienmedikation</u> SFU Periode (Finale Analyse oder Aufnahme in Extensions-Studie)</p>	98 Studienzentren in 15 Ländern aufgeteilt in vier Regionen <p><u>Region 1</u> Nordamerika: Kanada, USA</p> <p><u>Region 2</u> Westeuropa: Frankreich, Deutschland, Irland, Italien, Spanien, Großbritannien</p> <p><u>Region 3</u> Zentral-/Osteuropa: Bulgarien, Tschechien, Ungarn, Polen</p> <p><u>Region 4</u> Asien/ Australien: Australien, Israel, Japan</p> <p>Tatsächliche Studiendauer: 03/2020 - 10/2022</p>	<p>Primär HiSCR₅₀ Ansprechen zu Wo. 16</p> <p>Patientenrelevant sekundär Wirksamkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HiSCR₇₅ Ansprechen zu Wo. 16 - Krankheitsschub zu Wo. 16 - Änderung des DLQI zu Baseline zu Wo. 16 - Änderung der HSSDD-Domäne schlimmster Hautschmerz zu Baseline zu Wo. 16 - Hautschmerz Ansprechen zu Wo. 16 bei Patientinnen und Patienten mit einem Wert von ≥ 3 zu Baseline

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Bimekizumab Q2W/Q2W	Bimekizumab Q4W/Q4W	Bimekizumab Q2W/Q4W	Placebo/ Bimekizumab Q2W
BE HEARD I	Doppelblinde, initiale Behandlungsperiode (Woche 0 bis Woche 16)			
	Q2W (Baseline und alle 2 Wochen) zwei Injektionen s. c. zu jeweils 160 mg Bimekizumab (= 320 mg)	Q4W (Baseline und alle 4 Wochen) zwei Injektionen s. c. zu jeweils 160 mg Bimekizumab (= 320 mg)	Q2W (Baseline und alle 2 Wochen) zwei Injektionen s. c. zu jeweils 160 mg Bimekizumab (= 320 mg)	Q2W (Baseline und alle 2 Wochen) zwei Injektionen s. c. Placebo
	Doppelblinde Erhaltungsperiode (Woche 16 bis Woche 48)			
	Q2W (alle 2 Wochen) zwei Injektionen s. c. zu jeweils 160 mg Bimekizumab (= 320 mg)	Q4W (alle 4 Wochen) zwei Injektionen s. c. zu jeweils 160 mg Bimekizumab (= 320 mg)	Q4W (alle 4 Wochen) zwei Injektionen s. c. zu jeweils 160 mg Bimekizumab (= 320 mg)	Q2W (alle 2 Wochen) zwei Injektionen s. c. zu jeweils 160 mg Bimekizumab (= 320 mg)
BE HEARD II	Doppelblinde, initiale Behandlungsperiode (Woche 0 bis Woche 16)			
	Q2W (Baseline und alle 2 Wochen) zwei Injektionen s. c. zu jeweils 160 mg Bimekizumab (= 320 mg)	Q4W (Baseline und alle 4 Wochen) zwei Injektionen s. c. zu jeweils 160 mg Bimekizumab (= 320 mg)	Q2W (Baseline und alle 2 Wochen) zwei Injektionen s. c. zu jeweils 160 mg Bimekizumab (= 320 mg)	Q2W (Baseline und alle 2 Wochen) zwei Injektionen s. c. Placebo
	Doppelblinde Erhaltungsperiode (Woche 16 bis Woche 48)			
	Q2W (alle 2 Wochen) zwei Injektionen s. c. zu jeweils 160 mg Bimekizumab (= 320 mg)	Q4W (alle 4 Wochen) zwei Injektionen s. c. zu jeweils 160 mg Bimekizumab (= 320 mg)	Q4W (alle 4 Wochen) zwei Injektionen s. c. zu jeweils 160 mg Bimekizumab (= 320 mg)	Q2W (alle 2 Wochen) zwei Injektionen s. c. zu jeweils 160 mg Bimekizumab (= 320 mg)
Quelle: (3, 4)				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d. h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Für das im vorliegenden Dossier behandelte Anwendungsgebiet erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver mittelschwerer bis schwerer HS, die auf eine konventionelle systemische HS-Therapie unzureichend angesprochen haben, werden nachfolgend die placebokontrollierten Studien BE HEARD I und BE HEARD II ergänzend dargestellt.

Studiendesign der BE HEARD I und BE HEARD II

Die Studien BE HEARD I (HS0003) und BE HEARD II (HS0004) sind zwei randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Phase III-Zulassungsstudien, in denen die Wirksamkeit und Sicherheit von Bimekizumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer HS im Vergleich zu Placebo untersucht wurde.

In beiden Studien wurden erwachsene Patientinnen und Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren eingeschlossen, die gemäß den folgenden Kriterien eine HS aufwiesen: Bei den Patientinnen und Patienten muss eine HS-Diagnose mindestens sechs Monate vor der Baseline-Visite gestellt worden sein. Die Patientinnen und Patienten mussten sowohl beim Screening als auch bei der Baseline-Visite HS-Läsionen in mindestens zwei verschiedenen anatomischen Bereichen aufweisen, von denen eine sich mindestens im Hurley-Stadium II oder III befand.

Es wurden nur Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer HS in die Studie eingeschlossen, die zu Screening und Baseline insgesamt mindestens fünf entzündete Läsionen (z. B. Anzahl der Abszesse und Anzahl der entzündeten Knoten) aufwiesen. Das Vorliegen von mindestens fünf entzündeten Läsionen entspricht auch gemäß dem IHS4 mindestens einer mittelschweren HS. Folglich wiesen alle Patientinnen und Patienten in den Studien BE HEARD I und BE HEARD II sowohl gemäß der Klassifikation nach Hurley als auch gemäß IHS4 eine mittelschwere bis schwere Erkrankung auf. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten in der Vorgeschichte unzureichend auf eine Behandlung mit einem systemischen Antibiotikum zur Behandlung der HS angesprochen haben. Patientinnen und Patienten, auf die einer der folgenden Punkte zutraf, wurden nicht automatisch von der Studie ausgeschlossen:

- Patientinnen und Patienten mit einer Unverträglichkeit gegenüber systemischen Antibiotika oder die während der Therapie eine Unverträglichkeit ausbildeten,
- Patientinnen und Patienten mit einer Kontraindikation für systemische Antibiotika, und
- Patientinnen und Patienten mit einem primären Ansprechen auf systemische Antibiotika und anschließendem Wiederauftreten einer HS-Symptomatik nach Absetzen des Antibiotikums.

Die Studien BE HEARD I und BE HEARD II waren unterteilt in eine Screening-Phase von 14 Tagen bis zu 5 Wochen, eine doppelblinde, placebokontrollierte initiale Behandlungsperiode (16 Wochen), gefolgt von einer Erhaltungsperiode (Woche 16 bis 48) (Abbildung 4-3, Abbildung 4-4). Patientinnen und Patientinnen, die im Anschluss an die Studien BE HEARD I oder BE HEARD II an der Open-Label (OL)-Extensionsstudie (HS0005) teilnahmen, gingen direkt nach der letzten Studienvisite der Behandlungsperiode in diese über. Patientinnen und Patienten, die nicht an der OL-Extensionsstudie teilnahmen oder die Behandlung vorzeitig beendeten, nahmen nach der letzten Injektion des Prüfpräparats an der 20-wöchigen SFU-Periode teil. Patientinnen und Patienten, die die Studie vorzeitig beendeten, mussten zu einer Premature End of Treatment Visite (PEOT) erscheinen.

In der Studie BE HEARD I wurden 505 Patientinnen und Patienten in einem Verhältnis von 2:2:2:1 in eine der folgenden vier Behandlungssequenzen randomisiert (Abbildung 4-3): Bimekizumab Q2W/Q2W (n = 143), Bimekizumab Q4W/Q4W (n = 144), Bimekizumab Q2W/Q4W (n = 146) und Placebo/Bimekizumab Q2W (n = 72). Nach 16 Wochen der initialen Behandlungsperiode sind die Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm planmäßig auf eine Therapie mit Bimekizumab alle zwei Wochen (Q2W) (Erhaltungsperiode) umgestiegen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Hurley-Stadium und aktueller Antibiotikaeinnahme.

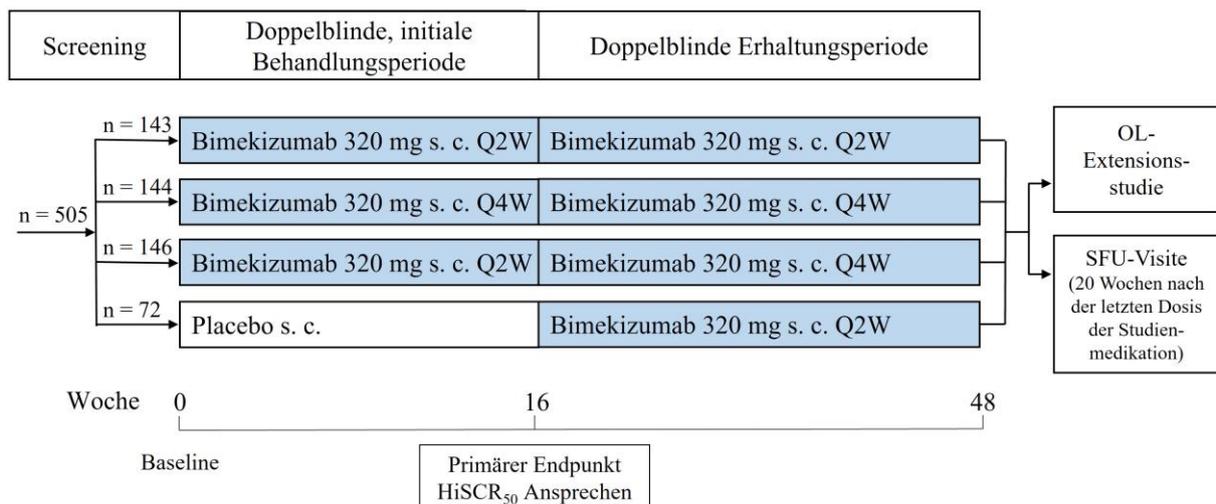


Abbildung 4-3: Studiendesign der Studie BE HEARD I

In der Studie BE HEARD II wurden 509 Patientinnen und Patienten in einem Verhältnis von 2:2:2:1 in eine der folgenden vier Behandlungssequenzen randomisiert (Abbildung 4-4): Bimekizumab Q2W/Q2W (n = 145), Bimekizumab Q4W/Q4W (n = 144), Bimekizumab Q2W/Q4W (n = 146) und Placebo/Bimekizumab Q2W (n = 74). Nach 16 Wochen der initialen Behandlungsperiode sind die Patientinnen und Patienten im Placebo-Arm planmäßig auf eine Therapie mit Bimekizumab alle zwei Wochen (Q2W) (Erhaltungsperiode) umgestiegen. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Hurley-Stadium und aktueller Antibiotikaeinnahme.

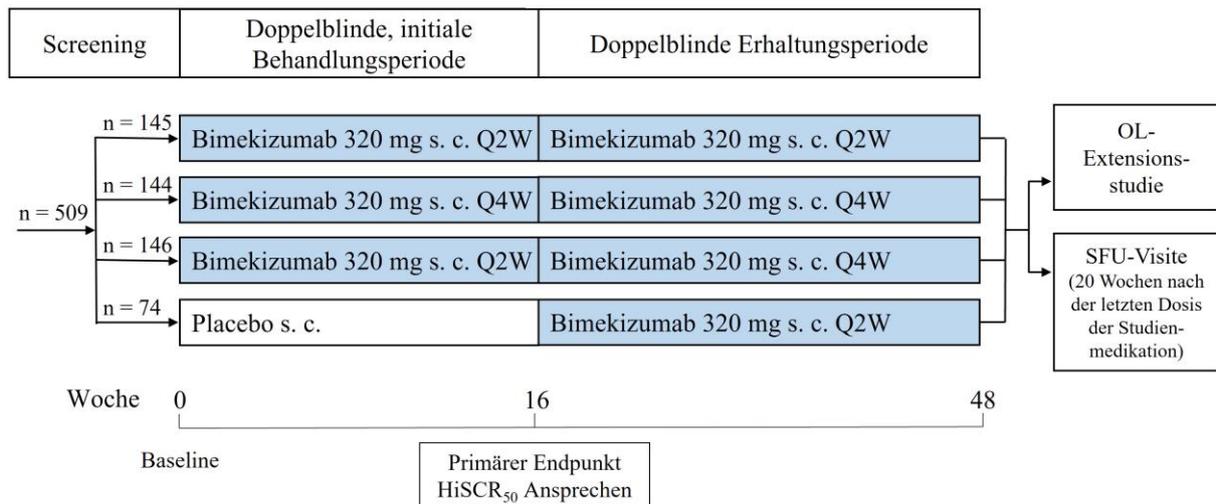


Abbildung 4-4: Studiendesign der Studie BE HEARD II

Der primäre Endpunkt der Studien BE HEARD I und BE HEARD II war das HiSCR₅₀ Ansprechen zu Woche 16. Außerdem wurden sekundäre Endpunkte zur Krankheitsaktivität und -symptomatik, gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zur Verträglichkeit ausgewertet.

In jeder Studie wurde eine Interimsanalyse zu Woche 48 durchgeführt, um basierend auf den Daten einen Zulassungsantrag für die Indikation HS zu erstellen. Für alle Patientinnen und Patienten, die nicht für die OL-Extensionsstudie in Frage kamen, wurde eine finale Analyse nach Abschluss der SFU-Visite durchgeführt.

Patientinnen und Patienten, die zuvor mit einem biologischen IL-17-Wirkstoff behandelt wurden oder an einer Studie mit einem biologischen IL-17-Wirkstoff teilgenommen haben, konnten an den Studien BE HEARD I oder BE HEARD II teilnehmen, insofern seit der letzten Dosis der Studienmedikation eine angemessene Auswaschphase von sechs Monaten vor der Baseline-Visite oder fünf Halbwertszeiten (je nachdem, welcher Wert größer ist) durchgeführt wurde. Weiterhin durften Patientinnen und Patienten innerhalb von 14 Tagen vor der Baseline-Visite keine verschreibungspflichtigen topischen Therapien zur Behandlung der HS erhalten. Für die Behandlung mit systemischen nicht-biologischen oder biologischen Therapien für HS mit potenzieller therapeutischer Wirkung für HS galten ebenfalls spezifische Auswaschungszeiträume (20, 21).

Patientinnen und Patienten, die Nicht-Opioid-Analgetika gegen HS-bedingte oder nicht HS-bedingte Schmerzen einnahmen, mussten mindestens 14 Tage vor der Baseline-Visite eine stabile (planmäßige) Dosis erhalten und diese voraussichtlich bis Woche 16 beibehalten, es sei denn, eine Verringerung der Dosis war aufgrund der Symptomatik gerechtfertigt. Die Einnahme von Opioid-Analgetika war ausgeschlossen. Sofern sich die HS-bedingten oder nicht HS-bedingten Schmerzen nach der Baseline-Visite verschlimmerten, durften die Patientinnen und Patienten eine der folgenden Analgetika-Therapien im Rahmen einer Rescue-Medikation beginnen: bei HS-bedingten Schmerzen bis zu 800 mg Ibuprofen alle sechs Stunden (maximal 3,2 g/24 Stunden) und/oder Paracetamol gemäß der lokalen Zulassung. Bei nicht HS-bedingten Schmerzen durfte jegliche Analgetika-Therapie gemäß der lokalen Zulassung begonnen werden, sofern sie nicht in den Ausschlusskriterien der Studie aufgeführt wurde (wie z. B. Opioide).

Patientinnen und Patienten, die im Antibiotika-Stratum an der Studie teilnahmen, mussten mindestens 28 Tage vor der Baseline-Visite eine Therapie mit Doxycyclin, Minocyclin oder ein äquivalentes systemisches Tetrazyklin in einer stabilen Dosis erhalten. Die Dosis und das Therapieschema sollten während der gesamten Studienteilnahme, mindestens jedoch bis Woche 16, stabil bleiben. Sofern sich die HS-Symptomatik während der Studie verschlechterte, konnten alle Patientinnen und Patienten der jeweiligen Studie eine Rescue-Medikation mit einem Antibiotikum beginnen, wenn dies nach dem Urteil des Prüfarztes erforderlich war.

Darüber hinaus war eine begleitende Therapie mit Alginaten, Hydrokolloiden und Hydrogelen im Rahmen der Wundversorgung erlaubt und entzündete Läsionen durften begleitend mit Kochsalzlösungen, Wasser und/oder Vaseline behandelt werden.

Im Folgenden wird die Charakterisierung der jeweiligen Studienpopulation der BE HEARD I und BE HEARD II dargestellt. Da die Baseline-Daten sowie die Ergebnisdaten zu Woche 16 für die Studienarme Bimekizumab Q2W/Q2W und Bimekizumab Q2W/Q4W zu Woche 16 nur gepoolt ausgewertet wurden, werden in Abschnitt 4.3.1 nur die gepoolten Daten dieser Studienarme (Bimekizumab Q2W) dargestellt.

Charakterisierung der Population der Studie BE HEARD I

Die demographischen Daten sowie die Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität wurden anhand des RS der Studie BE HEARD I analysiert. Die Verträglichkeit wurde anhand des SS ausgewertet (Tabelle 4-20). Gemäß den Einschlusskriterien der Studie BE HEARD I fallen alle Patientinnen und Patienten der Studie in die zu untersuchende Zielpopulation, welche erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver mittelschwerer bis schwerer HS, die auf eine konventionelle systemische HS-Therapie unzureichend angesprochen haben, umfasst.

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Analysesets – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BE HEARD I)

Analysedatensatz	Bimekizumab Q4W n = 144	Bimekizumab Q2W n = 289	Placebo n = 72
RS, n (%)	144 (100)	289 (100)	72 (100)
SS ^a , n (%)	143 (99,3)	286 (99,0)	72 (100)
a: Dieses Set schließt alle randomisierten Patientinnen und Patienten ein, die während der Behandlungsperiode mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Quelle: (3)			

Die demographischen und erkrankungsbezogenen Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Studie BE HEARD I sind in Tabelle 4-21, Tabelle 4-22 und Tabelle 4-23 dargestellt.

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulation (Demographie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BE HEARD I – RS)

Merkmal	Bimekizumab Q4W n = 144	Bimekizumab Q2W n = 289	Placebo n = 72
Alter in Jahren			
n	144	289	72
Mittelwert (SD)	36,3 (11,2)	36,9 (12,4)	36,4 (12,4)
Median (Min; Max)	35,0 (18; 78)	36,0 (18; 72)	33,5 (18; 65)
Alter, n (%)			
< 40 Jahre	93 (64,6)	174 (60,2)	45 (62,5)
40 - < 65 Jahre	50 (34,7)	109 (37,7)	26 (36,1)
≥ 65 Jahre	1 (0,7)	6 (2,1)	1 (1,4)
Geschlecht, n (%)			
Männlich	46 (31,9)	113 (39,1)	28 (38,9)
Weiblich	98 (68,1)	176 (60,9)	44 (61,1)
Gewicht in kg			
n	144	286	72
Mittelwert (SD)	102,68 (24,71)	97,23 (25,36)	94,62 (24,81)
Median (Min; Max)	103,60 (54,3; 195,9)	95,40 (48,0; 189,0)	88,20 (51,5; 172,4)
Gewicht, n (%)			
≤ 100 kg	67 (46,5)	168 (58,1)	48 (66,7)
> 100 kg	77 (53,5)	118 (40,8)	24 (33,3)
Fehlend	0	3 (1,0)	0

Merkmal	Bimekizumab Q4W n = 144	Bimekizumab Q2W n = 289	Placebo n = 72
Körpergröße in cm			
n	144	286	72
Mittelwert (SD)	170,42 (9,59)	170,79 (9,57)	171,03 (10,04)
Median (Min; Max)	168,20 (149,0; 203,0)	170,20 (144,9; 193,0)	170,00 (153,0; 203,2)
BMI in kg/m²			
n	144	286	72
Mittelwert (SD)	35,35 (8,06)	33,36 (8,31)	32,36 (7,77)
Median (Min; Max)	34,25 (19,6; 65,7)	32,44 (18,1; 65,5)	30,91 (17,3; 48,9)
BMI, n (%)			
< 25 kg/m ²	11 (7,6)	47 (16,3)	16 (22,2)
25 - < 30 kg/m ²	27 (18,8)	59 (20,4)	18 (25,0)
≥ 30 kg/m ²	106 (73,6)	180 (62,3)	38 (52,8)
Fehlend	0	3 (1,0)	0
Ethnische Herkunft, n (%)			
Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0	2 (0,7)	0
Asiatisch	3 (2,1)	2 (0,7)	3 (4,2)
Schwarz	21 (14,6)	41 (14,2)	8 (11,1)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer Pazifikstaaten	1 (0,7)	0	0
Weiß	105 (72,9)	233 (80,6)	55 (76,4)
Andere/gemischt	13 (9,0)	10 (3,5)	5 (6,9)
Fehlend	1 (0,7)	1 (0,3)	1 (1,4)
Geografische Regionen, n (%)			
Nordamerika	76 (52,8)	132 (45,7)	28 (38,9)
Zentraleuropa/Osteuropa	10 (6,9)	30 (10,4)	5 (6,9)
Westeuropa	49 (34,0)	100 (34,6)	33 (45,8)
Asien/Australien	9 (6,3)	27 (9,3)	6 (8,3)
Raucherstatus, n (%)			
Nie	62 (43,1)	111 (38,4)	27 (37,5)
Aktiv	53 (36,8)	127 (43,9)	37 (51,4)
Ehemalig	28 (19,4)	43 (14,9)	7 (9,7)
Fehlend	1 (0,7)	8 (2,8)	1 (1,4)
Quelle: (3)			

Die demographischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Studie BE HEARD I zeigten in den Behandlungsgruppen tendenziell leichte Abweichungen (Tabelle 4-21).

In den Behandlungsgruppen lag der Mittelwert des Alters zwischen 36,3 und 36,9 Jahren. Der Anteil der Frauen, welcher in allen Behandlungsgruppen zwischen 60,9 % und 68,1 % lag, war höher als der Anteil der Männer, der zwischen 31,9 % und 39,1 % lag. Das mittlere Körpergewicht zu Studienbeginn war im Bimekizumab-Q4W-Arm (102,7 kg) höher als im Bimekizumab-Q2W-Arm (97,2 kg) und im Placebo-Arm (94,6 kg). Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht über 100 kg war im Bimekizumab-Q4W-Arm ebenfalls höher (53,5 %) als im Bimekizumab-Q2W-Arm (40,8 %) und im Placebo-Arm (33,3 %). Die Mittelwerte des Body Mass Index (BMI) lagen in allen Behandlungsgruppen zwischen 32,4 kg/m² und 35,4 kg/m².

Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten in allen Behandlungsgruppen war weiß (zwischen 72,9 % und 80,6 %) und stammte aus Nordamerika und Westeuropa (> 80 %). In den Studienarmen Bimekizumab Q4W (14,6 %) und Bimekizumab Q2W (14,2 %) war der Anteil schwarzer Patientinnen und Patienten tendenziell etwas höher als in der Placebogruppe (11,1 %).

Im Bimekizumab-Q4W-Arm war der Anteil der Patientinnen und Patienten, die noch nie geraucht hatten bzw. ehemalige Raucherinnen oder ehemalige Raucher waren, höher (43,1 % bzw. 19,4 %) als im Placebo-Arm (37,5 % bzw. 9,7 %). Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die noch nie geraucht hatten bzw. ehemalige Raucherinnen oder ehemalige Raucher waren, betrug im Bimekizumab-Q2W-Arm 38,4 % bzw. 14,9 %. Der Anteil der derzeitigen Raucherinnen und Raucher war sowohl im Bimekizumab-Q4W-Arm (36,8 %) als auch im Bimekizumab-Q2W-Arm (43,9 %) niedriger als im Placebo-Arm (51,4 %).

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulation (Patientencharakteristika – Anzahl der Läsionen zu Baseline) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BE HEARD I – RS)

Merkmal	Bimekizumab Q4W n = 144	Bimekizumab Q2W n = 289	Placebo n = 72
Abszesse			
n	144	289	72
Mittelwert (SD)	4,5 (8,4)	3,7 (6,1)	2,9 (6,6)
Median (Min; Max)	2,0 (0; 57)	2,0 (0; 55)	1,0 (0; 52)
Entzündete Knoten			
n	144	289	72
Mittelwert (SD)	13,3 (22,4)	11,6 (11,4)	12,2 (10,0)
Median (Min; Max)	9,0 (0; 254)	8,0 (0; 89)	9,0 (0; 46)

Merkmal	Bimekizumab Q4W n = 144	Bimekizumab Q2W n = 289	Placebo n = 72
Abszesse und entzündete Knoten			
n	144	289	72
Mittelwert (SD)	17,8 (25,3)	15,3 (13,5)	15,0 (11,9)
Median (Min; Max)	12,0 (2; 272)	10,0 (4; 89)	10,0 (5; 68)
Fistelgänge/Sinustrakte mit Ausfluss			
n	144	289	72
Mittelwert (SD)	3,8 (4,9)	4,0 (4,9)	3,2 (4,0)
Median (Min; Max)	2,0 (0; 20)	2,0 (0; 20)	1,5 (0; 15)
Fistelgänge/Sinustrakte ohne Ausfluss			
n	144	289	72
Mittelwert (SD)	3,9 (7,5)	4,0 (6,9)	3,0 (4,2)
Median (Min; Max)	1,5 (0; 72)	2,0 (0; 74)	2,0 (0; 21)
Nicht-entzündete Knoten			
n	144	289	72
Mittelwert (SD)	5,9 (9,9)	5,6 (10,3)	6,5 (10,8)
Median (Min; Max)	2,0 (0; 58)	2,0 (0; 74)	2,0 (0; 53)
HS-Narben			
n	144	287	72
Mittelwert (SD)	16,3 (24,7)	18,9 (29,5)	27,1 (44,7)
Median (Min; Max)	8,5 (0; 173)	9,0 (0; 196)	9,0 (0; 237)
Anmerkung: Die Patientinnen und Patienten werden zu Beginn der Studie in einen der vier Behandlungsarme randomisiert, wobei die Behandlung nach der initialen Behandlungsphase in den Armen Placebo/Bimekizumab Q2W und Bimekizumab Q2W/Q4W zu Woche 16 gewechselt wird. Die Auswertung erfolgt gemäß der Randomisierung der Patientinnen und Patienten zu Baseline.			
Anmerkung: Der dargestellte Bimekizumab Q2W Arm zu Woche 16 umfasst die Patientinnen und Patienten des Bimekizumab Q2W/Q2W und die des Bimekizumab Q2W/Q4W Arms.			
Quelle: (3)			

Die Anzahl der Läsionen zu Baseline, unterteilt nach Art, war in allen Behandlungsgruppen vergleichbar (Tabelle 4-22). Die Patientinnen und Patienten wiesen im Mittel 2,9 bis 4,5 Abszesse und 11,6 bis 13,3 entzündete Knoten auf, sodass sich eine Gesamtanzahl an Abszessen und entzündeten Knoten von 15,0 bis 17,8 zu Baseline ergibt. Die Anzahl an Fistelgängen/Sinustrakten mit Ausfluss lag bei 3,2 bis 4,0 und ohne Ausfluss bei 3,0 bis 4,0. Die Anzahl nicht-entzündeter Knoten betrug 5,6 bis 6,5. Im Placebo-Arm war die Anzahl an HS-Narben (27,1) etwas höher als im Bimekizumab-Q4W-Arm (16,3) und im Bimekizumab-Q2W-Arm (18,9).

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulation (Erkrankungsbezogene Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BE HEARD I – RS)

Merkmal	Bimekizumab Q4W n = 144	Bimekizumab Q2W n = 289	Placebo n = 72
Dauer der Erkrankung in Jahren			
n	144	289	72
Mittelwert (SD)	8,77 (8,50)	8,51 (7,62)	11,51 (9,87)
Median (Min; Max)	5,57 (0,5; 38,5)	5,73 (0,5; 40,7)	8,74 (0,5; 46,9)
Baseline Hurley-Stadium, n (%)^a			
II	71 (49,3)	149 (51,6)	34 (47,2)
III	73 (50,7)	140 (48,4)	38 (52,8)
Baseline IHS4			
n	144	289	72
Mittelwert (SD)	37,7 (40,6)	35,0 (30,4)	30,8 (24,3)
Median (Min; Max)	24,5 (2; 290)	26,0 (4; 169)	24,5 (5; 132)
Baseline HSSDD-Domäne – Schlimmster Hautschmerz			
n	117	234	55
Mittelwert (SD)	5,94 (2,58)	5,49 (2,54)	5,96 (2,47)
Median (Min; Max)	6,33 (0,0; 10,0)	5,71 (0,0; 10,0)	6,17 (0,0; 10,0)
Baseline HSSDD-Domäne – Mittlerer Hautschmerz			
n	117	234	55
Mittelwert (SD)	5,16 (2,60)	4,84 (2,52)	5,23 (2,50)
Median (Min; Max)	5,20 (0,0; 10,0)	4,83 (0,0; 10,0)	5,17 (0,0; 10,0)
Baseline HSSDD-Domäne – Geruchsbildung			
n	117	234	55
Mittelwert (SD)	4,93 (2,93)	4,52 (3,02)	4,75 (2,97)
Median (Min; Max)	5,14 (0,0; 10,0)	4,39 (0,0; 10,0)	5,00 (0,0; 10,0)
Baseline HSSDD-Domäne – Schlimmster Juckreiz			
n	117	234	55
Mittelwert (SD)	4,96 (2,76)	4,63 (2,66)	5,51 (2,21)
Median (Min; Max)	5,0 (0,0; 10,0)	4,50 (0,0; 10,0)	5,29 (0,1; 10,0)
Baseline HSSDD-Domäne – Ausfluss und Nässen			
n	117	234	55
Mittelwert (SD)	4,93 (2,84)	4,79 (2,96)	4,80 (2,79)
Median (Min; Max)	5,00 (0,0; 10,0)	4,64 (0,0; 10,0)	5,0 (0,0; 10,0)

Merkmal	Bimekizumab Q4W n = 144	Bimekizumab Q2W n = 289	Placebo n = 72
Baseline DLQI-Gesamtscore			
n	144	281	71
Mittelwert (SD)	12,8 (7,6)	11,5 (6,6)	12,4 (8,0)
Median (Min; Max)	12,0 (1; 30)	11,0 (0; 30)	12,0 (1; 30)
Baseline HiSQOL-Gesamtscore			
n	144	282	71
Mittelwert (SD)	28,24 (14,35)	25,06 (12,95)	25,89 (14,82)
Median (Min; Max)	27,00 (0,0; 65,0)	24,00 (0,0; 62,0)	23,00 (1,0; 59,0)
Baseline Antibiotika-Gabe, n (%)^b			
Ja	8 (5,6)	27 (9,3)	5 (6,9)
Nein	136 (94,4)	262 (90,7)	67 (93,1)
a: Das abgeleitete Hurley-Stadium war für jede Patientin bzw. jeden Patienten als das schlechteste dokumentierte Hurley-Stadium aller anatomischer Regionen definiert. b: Die Baseline Antibiotika-Gabe wurde anhand der Dokumentation einer systemischen Tetracyclin-Therapie, unter Verwendung einer stabilen Dosis sowie eines stabilen Behandlungsschemas, über mindestens 28 Tage vor Baseline definiert. Waren diese Kriterien nicht gegeben, wurde die Angabe zur Baseline Antibiotika-Gabe als „Nein“ definiert. Quelle: (3)			

Die erkrankungsbezogenen Charakteristika zu Baseline waren vergleichbar zwischen allen Behandlungsgruppen (Tabelle 4-23). Die mittlere Dauer der Erkrankung lag im Bimekizumab-Q4W-Arm bei 8,8 Jahren, im Bimekizumab-Q2W-Arm bei 8,5 Jahren und im Placebo-Arm bei 11,5 Jahren. Alle Patientinnen und Patienten wiesen gemäß Hurley eine mittelschwere (Stadium II) bis schwere HS (Stadium III) zu Baseline auf, wobei der Anteil mit mittelschwerer HS (47,2 % bis 51,6 %) und mit schwerer HS (48,4% bis 52,8 %) in allen Behandlungsgruppen vergleichbar war. Der mittlere IHS4 lag bei 30,8 bis 37,7 Punkten, was gemäß der Definition des IHS4 einer schweren HS entspricht. Alle Patientinnen und Patienten zeigten zu Baseline eine vergleichbare Schmerzsymptomatik. Der schlimmste Hautschmerz (HSSDD-Domäne) betrug im Bimekizumab-Q4W-Arm 5,9 Punkte, im Bimekizumab-Q2W-Arm 5,5 Punkte und im Placebo-Arm 6,0 Punkte auf einer NRS. Der mittlere Hautschmerz (HSSDD-Domäne) lag zwischen 4,8 und 5,2 Punkten. Zudem litten alle Patientinnen und Patienten unter unangenehmer Geruchsbildung, Juckreiz und Ausfluss und Nässen, was anhand der entsprechenden HSSDD-Domänen erhoben wurde. Gemessen auf einer NRS lagen die Werte für Geruchsbildung zwischen 4,5 und 4,9 Punkten, für den schlimmsten Juckreiz zwischen 4,6 und 5,5 Punkten und für Ausfluss und Nässen zwischen 4,8 und 4,9 Punkten.

In allen Behandlungsgruppen wiesen die Patientinnen und Patienten einen mittleren DLQI zwischen 11,5 und 12,8 Punkten zu Baseline auf, was einem starken Einfluss der Erkrankung auf die Lebensqualität entspricht. Auch gemessen anhand des HiSQOL (25,1 bis 28,2) war die Beeinträchtigung der Lebensqualität zu Baseline in allen Behandlungsgruppen vergleichbar.

Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Baseline Antibiotika-Gabe war in allen drei Behandlungsgruppen gering und lag zwischen 5,6 % und 9,3 %.

Tabelle 4-24: Studienabbrüche bis einschließlich Woche 16 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BE HEARD I – RS)

Abbruchgründe bis Woche 16	Bimekizumab Q4W n = 144 n (%)	Bimekizumab Q2W n = 289 n (%)	Placebo n = 72 n (%)
Gesamt	16 (11,1)	27 (9,3)	7 (9,7)
UE	5 (3,5)	7 (2,4)	1 (1,4)
Lost-to-Follow-Up	3 (2,1)	2 (0,7)	1 (1,4)
Widerruf der Einverständniserklärung	6 (4,2)	14 (4,8)	4 (5,6)
Fehlendes Ansprechen	0	0	0
Protokollverletzung	2 (1,4)	2 (0,7)	0
Andere Gründe	0	2 (0,7)	1 (1,4)
Quelle: (3)			

Die Studienabbruchraten und -gründe bis Woche 16 unterschieden sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht relevant voneinander (Tabelle 4-24).

Zusammenfassung der Baseline-Charakteristika der Studie BE HEARD I

Insgesamt zeigten die demographischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Studie BE HEARD I in den Behandlungsgruppen tendenziell leichte Abweichungen (Tabelle 4-21). Die erkrankungsbezogenen Charakteristika zu Baseline waren vergleichbar zwischen allen Behandlungsgruppen und spiegeln die hohe Krankheitslast einer aktiven mittelschweren bis schweren HS-Erkrankung der Patientinnen und Patienten wider (Tabelle 4-22 und Tabelle 4-23). Daher sind die Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation aufgrund der hohen Krankheitslast auf eine hochwirksame und gut verträgliche Therapie angewiesen, um eine Reduktion der Krankheitsaktivität zu erreichen. Zudem ist das Erreichen der Therapieziele essenziell, damit schwere Verläufe, die mit irreversiblen Narbenbildungen und Funktionseinschränkungen einhergehen können, verhindert werden können.

Charakterisierung der Population der Studie BE HEARD II

Die demographischen Daten sowie die Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität wurden anhand des RS der Studie BE HEARD II analysiert. Die Verträglichkeit wurde anhand des SS ausgewertet (Tabelle 4-25). Gemäß den Einschlusskriterien der Studie BE HEARD II fallen alle Patientinnen und Patienten der Studie in die zu untersuchende Zielpopulation, welche erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver mittelschwerer bis schwerer HS, die auf eine konventionelle systemische HS-Therapie unzureichend angesprochen haben, umfasst.

Tabelle 4-25: Charakterisierung der Analysesets – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BE HEARD II)

Analysedatensatz	Bimekizumab Q4W n = 144	Bimekizumab Q2W n = 291	Placebo n = 74
RS, n (%)	144 (100)	291 (100)	74 (100)
SS ^a , n (%)	142 (98,6)	290 (99,7)	74 (100)
a: Dieses Set schließt alle randomisierten Patientinnen und Patienten ein, die während der Behandlungsperiode mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Quelle: (4)			

Die demographischen und erkrankungsbezogenen Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Studie BE HEARD II sind in Tabelle 4-26, Tabelle 4-27 und Tabelle 4-28 dargestellt.

Tabelle 4-26: Charakterisierung der Studienpopulation (Demographie) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BE HEARD II – RS)

Merkmal	Bimekizumab Q4W n = 144	Bimekizumab Q2W n = 291	Placebo n = 74
Alter in Jahren			
n	144	291	74
Mittelwert (SD)	35,2 (11,9)	36,9 (12,3)	38,1 (13,2)
Median (Min; Max)	33,0 (18; 75)	35,0 (18; 71)	37,0 (20; 69)
Alter, n (%)			
< 40 Jahre	97 (67,4)	180 (61,9)	46 (62,2)
40 - < 65 Jahre	45 (31,3)	107 (36,8)	24 (32,4)
≥ 65 Jahre	2 (1,4)	4 (1,4)	4 (5,4)
Geschlecht, n (%)			
Männlich	67 (46,5)	141 (48,5)	43 (58,1)
Weiblich	77 (53,5)	150 (51,5)	31 (41,9)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Merkmal	Bimekizumab Q4W n = 144	Bimekizumab Q2W n = 291	Placebo n = 74
Gewicht in kg			
n	143	291	74
Mittelwert (SD)	95,29 (21,99)	95,41 (24,22)	100,28 (23,65)
Median (Min; Max)	94,70 (56,4; 146,5)	91,90 (51,8; 183,3)	95,50 (64,0; 158,0)
Gewicht, n (%)			
≤ 100 kg	86 (59,7)	192 (66,0)	41 (55,4)
> 100 kg	57 (39,6)	99 (34,0)	33 (44,6)
Fehlend	1 (0,7)	0	0
Körpergröße in cm			
n	143	291	74
Mittelwert (SD)	172,14 (8,87)	172,83 (10,52)	172,90 (9,22)
Median (Min; Max)	172,70 (152,0; 193,0)	172,70 (147,3; 208,0)	172,85 (154,0; 196,0)
BMI in kg/m²			
n	143	291	74
Mittelwert (SD)	32,24 (7,46)	32,01 (8,04)	33,81 (8,70)
Median (Min; Max)	31,02 (19,3; 51,2)	30,56 (17,2; 64,9)	31,46 (19,8; 54,9)
BMI, n (%)			
< 25 kg/m ²	24 (16,7)	49 (16,8)	10 (13,5)
25 - < 30 kg/m ²	42 (29,2)	84 (28,9)	23 (31,1)
≥ 30 kg/m ²	77 (53,5)	158 (54,3)	41 (55,4)
Fehlend	1 (0,7)	0	0
Ethnische Herkunft, n (%)			
Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0	1 (0,3)	0
Asiatisch	7 (4,9)	22 (7,6)	5 (6,8)
Schwarz	13 (9,0)	22 (7,6)	5 (6,8)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer Pazifikstaaten	1 (0,7)	0	0
Weiß	119 (82,6)	232 (79,7)	64 (86,5)
Andere/gemischt	4 (2,8)	12 (4,1)	0
Fehlend	0	2 (0,7)	0

Merkmal	Bimekizumab Q4W n = 144	Bimekizumab Q2W n = 291	Placebo n = 74
Geografische Regionen, n (%)			
Nordamerika	45 (31,3)	78 (26,8)	26 (35,1)
Zentraleuropa/Osteuropa	64 (44,4)	123 (42,3)	28 (37,8)
Westeuropa	28 (19,4)	68 (23,4)	15 (20,3)
Asien/Australien	7 (4,9)	22 (7,6)	5 (6,8)
Raucherstatus, n (%)			
Nie	57 (39,6)	106 (36,4)	26 (35,1)
Aktiv	73 (50,7)	134 (46,0)	38 (51,4)
Ehemalig	14 (9,7)	49 (16,8)	10 (13,5)
Fehlend	0	2 (0,7)	0
Quelle: (4)			

Die demographischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Studie BE HEARD II waren in allen Behandlungsgruppen bis auf leichte Abweichungen innerhalb der Geschlechterverteilung, beim Gewicht und der geografischen Region vergleichbar (Tabelle 4-26). In den Behandlungsgruppen lag der Mittelwert des Alters zwischen 35,2 und 38,1 Jahren. Der Anteil der Frauen war im Bimekizumab-Q4W-Arm (53,5 %) und im Bimekizumab-Q2W-Arm (51,5 %) höher als im Placebo-Arm (41,9 %). Das mittlere Körpergewicht zu Studienbeginn war in den Bimekizumab-Armen (95,3 kg bzw. 95,4 kg) niedriger als im Placebo-Arm (100,3 kg). Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht über 100 kg war im Bimekizumab-Q4W-Arm (39,6 %) und im Bimekizumab-Q2W-Arm (34,0 %) ebenfalls geringer als im Placebo-Arm (44,6 %). Die Mittelwerte des BMI waren in allen Behandlungsgruppen vergleichbar (zwischen 32,0 kg/m² und 33,8 kg/m²).

Die Mehrheit der Patientinnen und Patienten in allen Behandlungsgruppen war weiß (zwischen 79,7 % und 86,5 %) und stammte aus Nordamerika (zwischen 26,8 % und 35,1 %), Zentraleuropa/Osteuropa (zwischen 37,8 % und 44,4 %) und Westeuropa (zwischen 19,4 % und 23,4 %). Nur ein geringer Anteil der Patientinnen und Patienten in allen Behandlungsgruppen stammte aus Asien/Australien (< 8 %).

In allen Behandlungsgruppen war der Anteil der Patientinnen und Patienten, die noch nie geraucht haben, vergleichbar (35,1 % bis 39,6 %). Etwa 46,0 % bis 51,4 % der Patientinnen und Patienten in allen Behandlungsgruppen waren zu Studienbeginn aktive Raucherinnen bzw. aktive Raucher. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die ehemalige Raucherinnen bzw. ehemalige Raucher waren, betrug im Bimekizumab-Q4W-Arm 9,7 % und war damit niedriger als im Bimekizumab-Q2W-Arm (16,8 %) und im Placebo-Arm (13,5 %).

Tabelle 4-27: Charakterisierung der Studienpopulation (Patientencharakteristika – Anzahl der Läsionen zu Baseline) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BE HEARD II – RS)

Merkmal	Bimekizumab Q4W n = 144	Bimekizumab Q2W n = 291	Placebo n = 74
Abszesse			
n	144	291	74
Mittelwert (SD)	3,5 (5,0)	3,3 (5,9)	2,4 (2,8)
Median (Min; Max)	2,0 (0; 36)	2,0 (0; 63)	1,5 (0; 10)
Entzündete Knoten			
n	144	291	74
Mittelwert (SD)	14,1 (13,3)	13,4 (12,2)	11,4 (6,7)
Median (Min; Max)	9,0 (0; 80)	10,0 (0; 91)	10,0 (1; 39)
Abszesse und entzündete Knoten			
n	144	291	74
Mittelwert (SD)	17,6 (15,4)	16,7 (15,5)	13,9 (7,8)
Median (Min; Max)	12,0 (5; 88)	11,0 (1; 154)	11,5 (5; 41)
Fistelgänge/Sinustrakte mit Ausfluss			
n	144	291	74
Mittelwert (SD)	2,8 (3,1)	3,6 (4,0)	3,5 (3,7)
Median (Min; Max)	2,0 (0; 19)	2,0 (0; 20)	2,5 (0; 19)
Fistelgänge/Sinustrakte ohne Ausfluss			
n	144	291	74
Mittelwert (SD)	3,3 (5,6)	3,8 (7,5)	3,8 (5,3)
Median (Min; Max)	1,0 (0; 32)	1,0 (0; 77)	2,0 (0; 33)
Nicht-entzündete Knoten			
n	144	291	74
Mittelwert (SD)	5,6 (11,3)	6,6 (12,9)	4,8 (7,3)
Median (Min; Max)	2,0 (0; 98)	3,0 (0; 96)	2,0 (0; 34)
HS-Narben			
n	144	291	74
Mittelwert (SD)	20,1 (41,1)	17,5 (41,1)	20,8 (44,3)
Median (Min; Max)	7,0 (0; 319)	7,0 (0; 560)	7,0 (0; 314)

Merkmal	Bimekizumab Q4W n = 144	Bimekizumab Q2W n = 291	Placebo n = 74
Anmerkung: Die Patientinnen und Patienten werden zu Beginn der Studie in einen der vier Behandlungsarme randomisiert, wobei die Behandlung nach der initialen Behandlungsphase in den Armen Placebo/Bimekizumab Q2W und Bimekizumab Q2W/Q4W zu Woche 16 gewechselt wird. Die Auswertung erfolgt gemäß der Randomisierung der Patientinnen und Patienten zu Baseline.			
Anmerkung: Der dargestellte Bimekizumab Q2W Arm zu Woche 16 umfasst die Patientinnen und Patienten des Bimekizumab Q2W/Q2W und die des Bimekizumab Q2W/Q4W Arms.			
Quelle: (4)			

Die Anzahl der Läsionen zu Baseline unterteilt nach Art war in allen Behandlungsgruppen vergleichbar (Tabelle 4-27). Die Patientinnen und Patienten wiesen in allen Behandlungsgruppen im Mittel 2,4 bis 3,5 Abszesse und 11,4 bis 14,1 entzündete Knoten auf, sodass sich eine Gesamtanzahl an Abszessen und entzündeten Knoten von 13,9 bis 17,6 zu Baseline ergibt. Die Anzahl an Fistelgängen/Sinustrakten mit Ausfluss lag in allen Behandlungsgruppen bei 2,8 bis 3,6 und ohne Ausfluss bei 3,3 bis 3,8. Die Anzahl nicht-entzündeter Knoten betrug in allen Behandlungsgruppen 4,8 bis 6,6. Auch die Anzahl an HS-Narben war mit 17,5 bis 20,8 in allen Behandlungsgruppen vergleichbar.

Tabelle 4-28: Charakterisierung der Studienpopulation (Erkrankungsbezogene Charakteristika) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BE HEARD II – RS)

Merkmal	Bimekizumab Q4W n = 144	Bimekizumab Q2W n = 291	Placebo n = 74
Dauer der Erkrankung in Jahren			
n	144	291	74
Mittelwert (SD)	5,77 (5,38)	7,35 (7,38)	8,03 (8,61)
Median (Min; Max)	4,16 (0,5; 30,0)	4,87 (0,5; 41,3)	4,81 (0,5; 51,3)
Baseline Hurley-Stadium, n (%)^a			
II	89 (61,8)	177 (60,8)	45 (60,8)
III	55 (38,2)	114 (39,2)	29 (39,2)
Baseline IHS4			
n	144	291	74
Mittelwert (SD)	32,3 (25,7)	34,4 (29,7)	30,4 (19,2)
Median (Min; Max)	26,0 (5; 176)	27,0 (5; 293)	25,5 (5; 92)
Baseline HSSDD-Domäne – Schlimmster Hautschmerz			
n	133	248	61
Mittelwert (SD)	5,33 (2,48)	5,33 (2,41)	4,96 (2,44)
Median (Min; Max)	5,50 (0,0; 10,0)	5,29 (0,0; 10,0)	5,43 (0,0; 8,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Merkmal	Bimekizumab Q4W n = 144	Bimekizumab Q2W n = 291	Placebo n = 74
Baseline HSSDD-Domäne – Mittlerer Hautschmerz			
n	133	248	61
Mittelwert (SD)	4,69 (2,53)	4,49 (2,50)	4,32 (2,20)
Median (Min; Max)	4,71 (0,0; 10,0)	4,14 (0,0; 10,0)	4,57 (0,3; 8,5)
Baseline HSSDD-Domäne – Geruchsbildung			
n	133	248	61
Mittelwert (SD)	4,16 (2,84)	4,05 (3,00)	3,90 (2,87)
Median (Min; Max)	3,75 (0,0; 10,0)	3,93 (0,0; 10,0)	4,00 (0,0; 10,0)
Baseline HSSDD-Domäne – Schlimmster Juckreiz			
n	133	248	61
Mittelwert (SD)	4,65 (2,79)	4,42 (2,72)	4,19 (2,24)
Median (Min; Max)	4,60 (0,0; 10,0)	4,27 (0,0; 10,0)	4,00 (0,0; 9,2)
Baseline HSSDD-Domäne – Ausfluss und Nässen			
n	133	248	61
Mittelwert (SD)	4,25 (2,68)	4,27 (2,77)	4,27 (2,76)
Median (Min; Max)	4,33 (0,0; 10,0)	4,00 (0,0; 10,0)	4,25 (0,0; 10,0)
Baseline DLQI-Gesamtscore			
n	141	287	72
Mittelwert (SD)	10,5 (7,0)	10,6 (6,5)	11,9 (6,1)
Median (Min; Max)	9,0 (0; 29)	10,0 (0; 28)	11,5 (1; 29)
Baseline HiSQOL-Gesamtscore			
n	141	287	73
Mittelwert (SD)	23,29 (13,06)	24,22 (12,85)	26,92 (13,44)
Median (Min; Max)	23,00 (0,0; 60,0)	22,0 (0,0; 66,0)	28,00 (2,0; 54,0)
Baseline Antibiotika-Gabe, n (%)^b			
Ja	10 (6,9)	30 (10,3)	6 (8,1)
Nein	134 (93,1)	261 (89,7)	68 (91,9)
a: Das abgeleitete Hurley-Stadium war für jede Patientin bzw. jeden Patienten als das schlechteste dokumentierte Hurley-Stadium aller anatomischer Regionen definiert.			
b: Die Baseline Antibiotika-Gabe wurde anhand der Dokumentation einer systemischen Tetracyclin-Therapie, unter Verwendung einer stabilen Dosis sowie eines stabilen Behandlungsschemas, über mindestens 28 Tage vor Baseline definiert. Waren diese Kriterien nicht gegeben, wurde die Angabe zur Baseline Antibiotika-Gabe als „Nein“ definiert.			
Quelle: (4)			

Die erkrankungsbezogenen Charakteristika zu Baseline waren vergleichbar zwischen allen Behandlungsgruppen (Tabelle 4-28). Die mittlere Dauer der Erkrankung war im Bimekizumab-Q4W-Arm (5,8 Jahre) etwas kürzer als im Bimekizumab-Q2W-Arm (7,4 Jahre) und im Placebo-Arm (8,0 Jahre). Alle Patientinnen und Patienten wiesen gemäß Hurley eine mittelschwere (Stadium II) bis schwere HS (Stadium III) zu Baseline auf, wobei der Anteil mit mittelschwerer HS (60,8 % bis 61,8 %) und mit schwerer HS (38,2 % bis 39,2 %) in allen Behandlungsgruppen vergleichbar war. Der mittlere IHS4 lag bei 30,4 bis 34,4 Punkten, was gemäß der Definition des IHS4 einer schweren HS entspricht. Alle Patientinnen und Patienten zeigten zu Baseline eine vergleichbare Schmerzsymptomatik. Der schlimmste Hautschmerz (HSSDD-Domäne) betrug im Bimekizumab-Q4W-Arm 5,3 Punkte, im Bimekizumab-Q2W-Arm 5,3 Punkte und im Placebo-Arm 5,0 Punkte auf einer NRS. Der mittlere Hautschmerz (HSSDD-Domäne) lag in allen Behandlungsgruppen zwischen 4,3 und 4,7 Punkten. Zudem litten alle Patientinnen und Patienten unter unangenehmer Geruchsbildung, Juckreiz und Ausfluss und Nässen, was anhand der entsprechenden HSSDD-Domänen erhoben wurde. Gemessen auf einer NRS lagen die Werte für Geruchsbildung zwischen 3,9 und 4,2 Punkten, für den schlimmsten Juckreiz zwischen 4,2 und 4,7 Punkten und für Ausfluss und Nässen in allen Behandlungsgruppen bei 4,3 Punkten.

In allen Behandlungsgruppen wiesen die Patientinnen und Patienten einen mittleren DLQI zwischen 10,5 und 11,9 Punkten zu Baseline auf, was einem moderaten bis starken Einfluss der Erkrankung auf die Lebensqualität entspricht. Gemessen anhand des HiSQOL (23,3 bis 26,9) war die Beeinträchtigung der Lebensqualität in allen Behandlungsgruppen vergleichbar zu Baseline.

Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit Baseline Antibiotika-Gabe war in allen drei Behandlungsgruppen gering und lag zwischen 6,9 % und 10,3 %.

Tabelle 4-29: Studienabbrüche bis einschließlich Woche 16 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie BE HEARD II – RS)

	Bimekizumab Q4W n = 144 n (%)	Bimekizumab Q2W n = 291 n (%)	Placebo n = 74 n (%)
Abbruchgründe bis Woche 16			
Gesamt	9 (6,3)	28 (9,6)	5 (6,8)
UE	1 (0,7)	9 (3,1)	1 (1,4)
Lost-to-Follow-Up	0	3 (1,0)	1 (1,4)
Widerruf der Einverständniserklärung	8 (5,6)	12 (4,1)	2 (2,7)
Fehlendes Ansprechen	0	1 (0,3)	0
Protokollverletzung	0	1 (0,3)	1 (1,4)
Andere Gründe	0	2 (0,7)	0
Quelle: (4)			

Die Studienabbruchraten und -gründe bis Woche 16 unterschieden sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht relevant voneinander (Tabelle 4-29).

Zusammenfassung der Baseline-Charakteristika der Studie BE HEARD II

Insgesamt waren die demographischen Charakteristika der Patientinnen und Patienten der Studie BE HEARD II in allen Behandlungsgruppen bis auf leichte Abweichungen innerhalb der Geschlechterverteilung, beim Gewicht und der geografischen Region vergleichbar (Tabelle 4-26). Die erkrankungsbezogenen Charakteristika zu Baseline waren vergleichbar zwischen allen Behandlungsgruppen und spiegeln die hohe Krankheitslast einer aktiven mittelschweren bis schweren HS-Erkrankung der Patientinnen und Patienten wider (Tabelle 4-27 und Tabelle 4-28). Daher sind die Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation aufgrund der hohen Krankheitslast auf eine hochwirksame und gut verträgliche Therapie angewiesen, um eine Reduktion der Krankheitsaktivität zu erreichen. Zudem ist das Erreichen der Therapieziele essenziell, damit schwere Verläufe, die mit irreversiblen Narbenbildungen und Funktionseinschränkungen einhergehen können, verhindert werden können.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse aus der Studien BE HEARD I und BE HEARD II sind aus den folgenden Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar:

- In den Studien BE HEARD I und BE HEARD II entsprach die Krankheitsschwere einer mittelschweren bis schweren HS nach Hurley und IHS4. Die Klassifikation des Schweregrads der HS nach Hurley bzw. IHS4 findet auch im deutschen Klinikalltag Anwendung (2, 57).
- Die Studienpopulation und die Zielpopulation in Deutschland sind im Hinblick auf Patientencharakteristika wie Alter, BMI, Geschlecht und Raucherstatus vergleichbar (58-61).
- Für Patientinnen und Patienten der Studienpopulation, die gemäß der Einschlusskriterien der Studien BE HEARD I und BE HEARD II unzureichend auf eine vorherige systemische Antibiotikatherapie angesprochen haben, wird laut der deutschen S2k-Leitline eine Behandlung mit Biologika empfohlen (2). In Deutschland werden Biologika zur Behandlung der HS eingesetzt (2, 57, 62).
- Die in den Studien BE HEARD I und BE HEARD II verwendete Dosierung von Bimekizumab entspricht der in Deutschland zugelassenen Dosierung (1).
- Die Studien BE HEARD I und BE HEARD II beinhalten patientenrelevante Endpunkte (z. B. IHS4, Schmerz NRS und DLQI) zur Beurteilung der Wirksamkeit der Therapie sowie der Lebensqualität hinsichtlich der charakteristischen Manifestationen der HS, die auch im klinischen Alltag routinemäßig erhoben werden, um das Therapieansprechen zu beurteilen (2, 58, 60).

Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse der Studien BE HEARD I und BE HEARD II auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Es wurde keine relevante Studie identifiziert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität			Lebensqualität		Verträglichkeit
	Todesfälle ^a	HiSCR	IHS4	HSSDD	DLQI	HiSQOL	UE ^b
BE HEARD I und BE HEARD II	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a: Todesfälle wurden im Rahmen der UE, die zum Tod führten, dokumentiert. b: Es werden folgende Auswertungen dargestellt: Übersicht der UE (UE (Gesamt); SUE; UE differenziert nach Schweregrad; UE, die zum Studienabbruch führten; UE, die zum Tod führten), Detaildarstellung der UE (UE; SUE und schwere UE auf Ebene der SOC und PT); UE von besonderem Interesse (Gesamtraten).</p>							

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z. B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z. B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z. B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z. B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z. B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z. B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der UE, die zum Tod führten, dokumentiert (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1.1). Weder in der Studie BE HEARD I noch in der Studie BE HEARD II traten bei Patientinnen und Patienten bis Woche 16 UE auf, die zum Tod führten.

Bis Woche 48 trat in der Studie BE HEARD I im Bimekizumab Q2W-Behandlungsarm ein UE auf, das zum Tod führte. In den anderen Behandlungsarmen sowie in der Studie BE HEARD II traten bis Woche 48 keine UE auf, die zum Tod führten (Tabelle 4-87 und Tabelle 4-88) (3, 4).

4.3.1.3.1.2 Morbidität

4.3.1.3.1.2.1 Morbidität – Klinisches Ansprechen/Krankheitsschwere

4.3.1.3.1.2.1.1 HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Operationalisierung der Endpunkte zum HiSCR

Studie	Operationalisierung
BE HEARD I und BE HEARD II	<p><u>Erhebung</u></p> <p>Das HiSCR Ansprechen wird basierend auf der Anzahl an Läsionen berechnet und berücksichtigt die folgenden drei Arten an Läsionen: Abszesse, entzündete Knoten und Fistelgänge/Sinustrakte mit Ausfluss.</p> <p>Die Berechnung erfolgt anhand dieser fünf Schritte:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Anzahl an AN aller anatomischer Regionen wird bestimmt. 2. Die prozentuale Änderung der Anzahl an AN wird gemäß folgender Formel berechnet: $\% \Delta \text{AN} = 100 \times \frac{\text{Anzahl AN zu Woche X} - \text{Anzahl AN zu Baseline}}{\text{Anzahl AN zu Baseline}}$ 3. Die Änderung der Anzahl an Abszessen zu Baseline wird berechnet, indem von der Anzahl an Abszessen zu Visite (Woche X) die Anzahl an Abszessen zu Baseline subtrahiert wird. 4. Die Änderung der Anzahl an Fistelgängen/Sinustrakten mit Ausfluss wird berechnet, indem von der Anzahl an Fistelgängen/Sinustrakten mit Ausfluss zu Visite (Woche X) die Anzahl an Fistelgängen/Sinustrakten zu Baseline subtrahiert wird. 5. Für das HiSCR₅₀ Ansprechen muss %ΔAN kleiner oder gleich -50 % sein und für das HiSCR₇₅ Ansprechen entsprechend kleiner oder gleich -75 % (Schritt 2). Zusätzlich darf weder die Änderung der Anzahl an Abszessen (Schritt 3) noch die Änderung der Anzahl an Fistelgängen/Sinustrakten mit Ausfluss (Schritt 4) positiv sein. Folglich gilt ein HiSCR₅₀ bzw. HiSCR₇₅ Ansprechen als erreicht, wenn sich die Anzahl der Abszesse und entzündeten Knoten um mindestens 50 % bzw. 75 % im Vergleich zu Baseline reduziert und sich gleichzeitig die Anzahl an Abszessen und Fistelgängen/Sinustrakten mit Ausfluss nicht erhöht. <p><u>Analysen</u></p> <p>Für die Studien BE HEARD I und BE HEARD II werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HiSCR₅₀ Ansprechen zu Woche 16 • HiSCR₇₅ Ansprechen zu Woche 16 • HiSCR₅₀ Ansprechen im Studienverlauf bis Woche 48 • HiSCR₇₅ Ansprechen im Studienverlauf bis Woche 48 <p><u>Analyse-Set</u></p> <p>Die Auswertung der Endpunkte zum HiSCR erfolgte auf Basis des RS.</p>

Studie	Operationalisierung	
	<u>Statistische Methoden</u>	
	Endpunkt	Analyse
	<ul style="list-style-type: none"> HiSCR₅₀ Ansprechen zu Woche 16 HiSCR₇₅ Ansprechen zu Woche 16 	Die Responderrate, das OR und der p-Wert für den Vergleich von Bimekizumab (Q4W bzw. Q2W) und Placebo wurden in den Studien BE HEARD I und BE HEARD II anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Behandlung, Baseline Hurley-Stadium und Baseline Antibiotika-Gabe als Faktoren berechnet. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputationen (MCMC-Verfahren und monotoner Regression) imputiert.
	<ul style="list-style-type: none"> HiSCR₅₀ Ansprechen im Studienverlauf bis Woche 48 HiSCR₇₅ Ansprechen im Studienverlauf bis Woche 48 	Die Darstellung erfolgt deskriptiv unter Angabe des prozentualen Anteils. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputationen (MCMC-Verfahren und monotoner Regression) imputiert.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum HiSCR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt HiSCR für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

BE HEARD I

Tabelle 4-34: Ergebnisse für die binären Analysen zum HiSCR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD I (RS)

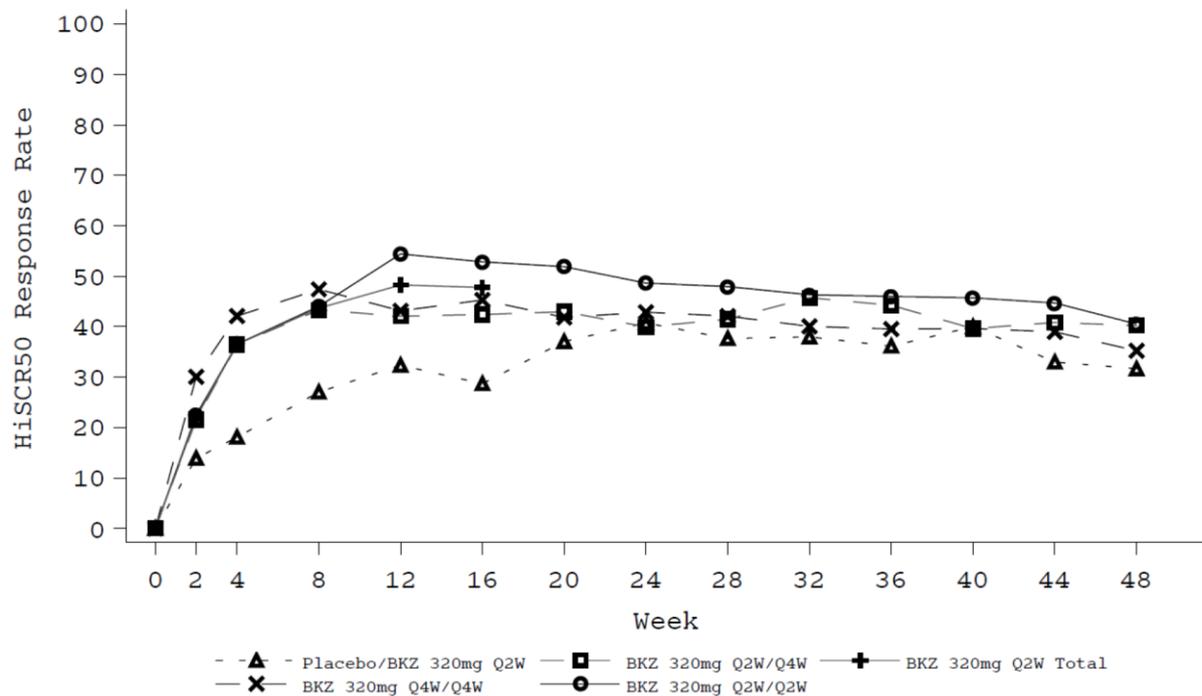
Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n/Nsub ^a (%)	Responderrate (%) [95 %-KI] ^b	Vergleich gegen Placebo
				OR [95 %-KI] p-Wert ^b
HiSCR₅₀ Ansprechen				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab Q4W	144	72/124 (58,1)	42,1 [31,0; 53,2]	2,000 [1,071; 3,738] 0,030
Bimekizumab Q2W	289	151/257 (58,8)	44,8 [35,8; 53,8]	2,234 [1,259; 3,966] 0,006
Placebo	72	24/65 (36,9)	26,7 [15,0; 38,4]	-
HiSCR₇₅ Ansprechen				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab Q4W	144	42/124 (33,9)	26,5 [16,7; 36,4]	1,416 [0,683; 2,936] 0,350
Bimekizumab Q2W	289	107/257 (41,6)	35,7 [27,0; 44,4]	2,175 [1,123; 4,215] 0,021
Placebo	72	13/65 (20,0)	20,3 [9,4; 31,2]	-
Ein OR > 1 zeigt einen Vorteil für Bimekizumab.				
<p>a: Nsub entspricht der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit nicht fehlender Erhebung zu Woche 16 und der prozentuale Anteil wird entsprechend berechnet (d. h. Daten die nach einem zwischenzeitlich auftretenden Ereignis erhoben wurden, werden als erhoben betrachtet).</p> <p>b: Die Responderrate, das OR und der p-Wert (basierend auf dem Wald-Test) für den Vergleich von Bimekizumab (Q4W bzw. Q2W) und Placebo wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Behandlung, Baseline Hurley-Stadium und Baseline Antibiotika-Gabe als Faktoren berechnet.</p> <p>Anmerkung: Ein HiSCR₅₀ bzw. HiSCR₇₅ Ansprechen gilt als erreicht, wenn sich die Anzahl der Abszesse und entzündeten Knoten um mindestens 50 % bzw. 75 % im Vergleich zu Baseline reduziert und sich gleichzeitig die Anzahl an Abszessen und Fistelgängen/Sinustrakten mit Ausfluss nicht erhöht.</p> <p>Anmerkung: Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputationen (MCMC-Verfahren und monotoner Regression) imputiert. Die Anzahl an Läsionen wird imputiert und dann dichotomisiert, um das Ansprechen zu berechnen. Patientinnen und Patienten mit zwischenzeitlich auftretendem Ereignis werden nach Auftreten des Ereignisses als Non-Responder gewertet.</p> <p>Anmerkung: Die Patientinnen und Patienten werden zu Beginn der Studie in einen der vier Behandlungsarme randomisiert, wobei die Behandlung nach der initialen Behandlungsphase in den Armen Placebo/Bimekizumab Q2W und Bimekizumab Q2W/Q4W zu Woche 16 gewechselt wird. Die Auswertung erfolgt gemäß der Randomisierung der Patientinnen und Patienten zu Baseline.</p> <p>Anmerkung: Der dargestellte Bimekizumab Q2W Arm zu Woche 16 umfasst die Patientinnen und Patienten des Bimekizumab Q2W/Q2W und die des Bimekizumab Q2W/Q4W Arms.</p> <p>Quelle: (3)</p>				

Zu Woche 16 zeigte sich in der Studie BE HEARD I für das HiSCR₅₀ Ansprechen für beide Bimekizumab-Arme ein statistisch signifikanter Unterschied, der in einem Vorteil zugunsten von Bimekizumab gegenüber Placebo resultierte. Für das HiSCR₇₅ Ansprechen zu Woche 16 zeigte sich für Bimekizumab Q2W ein statistisch signifikanter Unterschied und für Bimekizumab Q4W ein numerischer Vorteil, der in einem Vorteil zugunsten von Bimekizumab gegenüber Placebo resultierte.

Hinsichtlich des HiSCR₅₀ Ansprechens zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied, der in einem Vorteil zugunsten von Bimekizumab Q4W (Responderrate: 42,1 % versus 26,7 %, Odds Ratio (OR) [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 2,000 [1,071; 3,738]; p = 0,030) gegenüber Placebo und Bimekizumab Q2W (Responderrate: 44,8 % versus 26,7 %, OR [95 %-KI]: 2,234 [1,259; 3,966]; p = 0,006) gegenüber Placebo resultierte.

Hinsichtlich des HiSCR₇₅ Ansprechens zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied, der in einem Vorteil zugunsten von Bimekizumab Q2W (Responderrate: 35,7 % versus 20,3 %, OR [95 %-KI]: 2,175 [1,123; 4,215]; p = 0,021) gegenüber Placebo resultierte und ein numerischer Vorteil für Bimekizumab Q4W (Responderrate: 26,5 % versus 20,3 %, OR [95 %-KI]: 1,416 [0,683; 2,936]; p = 0,350) gegenüber Placebo.

Im Folgenden werden das HiSCR₅₀ und das HiSCR₇₅ Ansprechen im Studienverlauf bis Woche 48 anhand der zugehörigen Verlaufskurven dargestellt (Abbildung 4-5 und Abbildung 4-6).

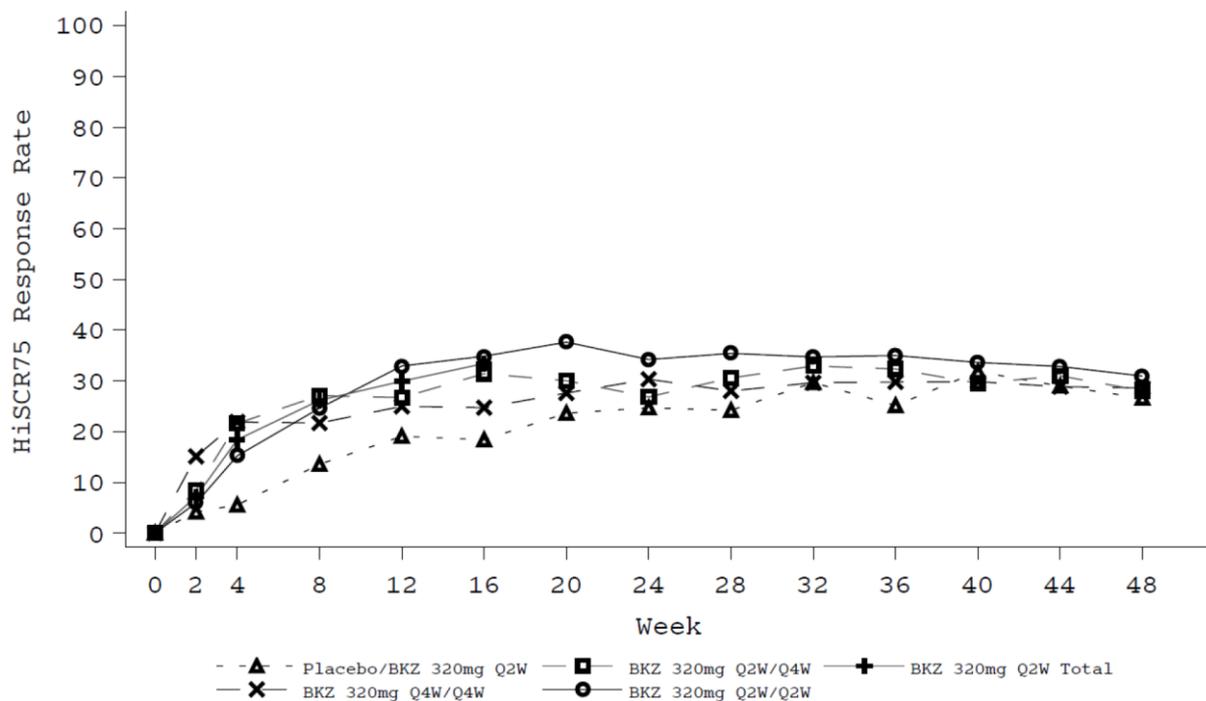
HiSCR₅₀

Quelle: (3)

Anmerkung: Ein HiSCR₅₀ Ansprechen gilt als erreicht, wenn sich die Anzahl der Abszesse und entzündeten Knoten um mindestens 50 % im Vergleich zu Baseline reduziert und sich gleichzeitig die Anzahl an Abszessen und Fistelgängen/Sinustrakten mit Ausfluss nicht erhöht.

Anmerkung: Die Patientinnen und Patienten werden zu Beginn der Studie in einen der vier Behandlungsarme randomisiert, wobei die Behandlung nach der initialen Behandlungsphase in den Armen Placebo/Bimekizumab Q2W und Bimekizumab Q2W/Q4W zu Woche 16 gewechselt wird. Die Auswertung erfolgt gemäß der Randomisierung der Patientinnen und Patienten zu Baseline.

Abbildung 4-5: HiSCR₅₀ Ansprechen im Studienverlauf – BE HEARD I

HiSCR₇₅

Quelle: (3)

Anmerkung: Ein HiSCR₇₅ Ansprechen gilt als erreicht, wenn sich die Anzahl der Abszesse und entzündeten Knoten um mindestens 75 % im Vergleich zu Baseline reduziert und sich gleichzeitig die Anzahl an Abszessen und Fistelgängen/Sinustrakten mit Ausfluss nicht erhöht.

Anmerkung: Die Patientinnen und Patienten werden zu Beginn der Studie in einen der vier Behandlungsarme randomisiert, wobei die Behandlung nach der initialen Behandlungsphase in den Armen Placebo/Bimekizumab Q2W und Bimekizumab Q2W/Q4W zu Woche 16 gewechselt wird. Die Auswertung erfolgt gemäß der Randomisierung der Patientinnen und Patienten zu Baseline.

Abbildung 4-6: HiSCR₇₅ Ansprechen im Studienverlauf – BE HEARD I

In der Studie BE HEARD I konnte sowohl für Bimekizumab Q4W als auch Bimekizumab Q2W ein robuster und langanhaltender Behandlungseffekt bis Woche 48 anhand des HiSCR₅₀ und des HiSCR₇₅ Ansprechens gezeigt werden (Abbildung 4-5 und Abbildung 4-6).

BE HEARD II

Tabelle 4-35: Ergebnisse für die binären Analysen zum HiSCR aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD II (RS)

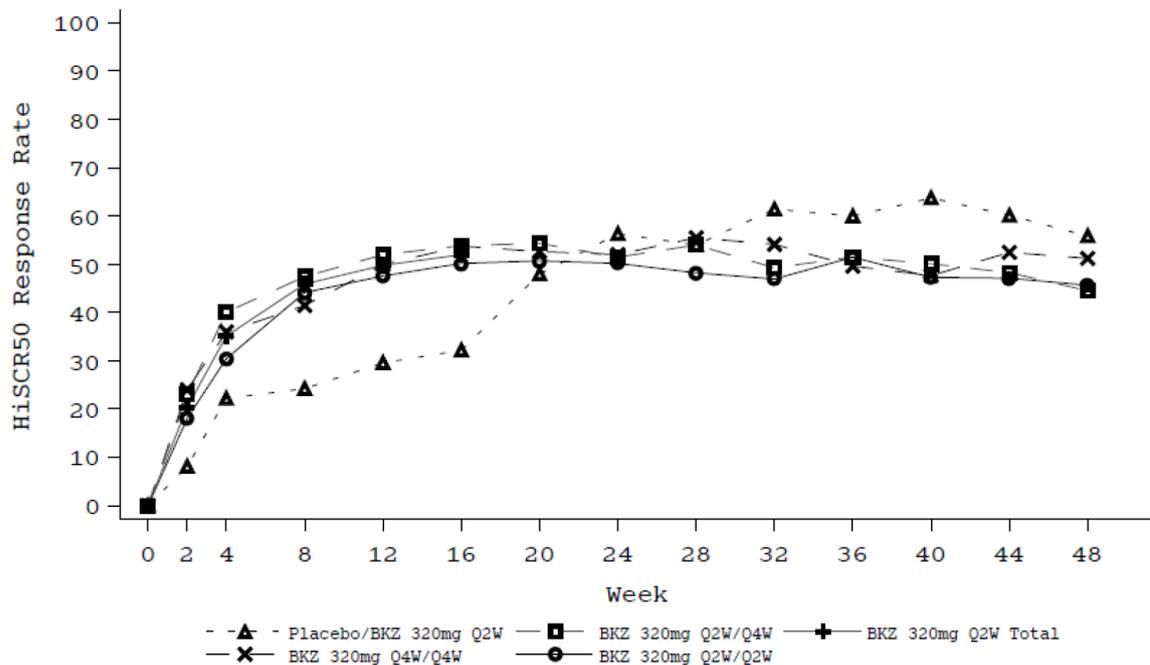
Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n/Nsub ^a (%)	Responderrate (%) [95 %-KI] ^b	Vergleich gegen Placebo
				OR [95 %-KI] p-Wert ^b
HiSCR₅₀ Ansprechen				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab Q4W	144	80/133 (60,2)	51,7 [40,7; 62,7]	2,422 [1,331; 4,408] 0,004
Bimekizumab Q2W	291	164/265 (61,9)	50,3 [41,5; 59,0]	2,287 [1,320; 3,965] 0,003
Placebo	74	24/70 (34,3)	30,7 [18,6; 42,7]	-
HiSCR₇₅ Ansprechen				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab Q4W	144	51/133 (38,3)	34,6 [24,2; 44,9]	2,722 [1,313; 5,644] 0,007
Bimekizumab Q2W	291	112/265 (42,3)	36,8 [28,4; 45,2]	3,007 [1,516; 5,964] 0,002
Placebo	74	12/70 (17,1)	16,3 [6,8; 25,7]	-
Ein OR > 1 zeigt einen Vorteil für Bimekizumab.				
<p>a: Nsub entspricht der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit nicht fehlender Erhebung zu Woche 16 und der prozentuale Anteil wird entsprechend berechnet (d. h. Daten die nach einem zwischenzeitlich auftretenden Ereignis erhoben wurden, werden als erhoben betrachtet).</p> <p>b: Die Responderrate, das OR und der p-Wert (basierend auf dem Wald-Test) für den Vergleich von Bimekizumab (Q4W bzw. Q2W) und Placebo wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Behandlung, Baseline Hurley-Stadium und Baseline Antibiotika-Gabe als Faktoren berechnet.</p> <p>Anmerkung: Ein HiSCR₅₀ bzw. HiSCR₇₅ Ansprechen gilt als erreicht, wenn sich die Anzahl der Abszesse und entzündeten Knoten um mindestens 50 % bzw. 75 % im Vergleich zu Baseline reduziert und sich gleichzeitig die Anzahl an Abszessen und Fistelgängen/Sinustrakten mit Ausfluss nicht erhöht.</p> <p>Anmerkung: Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputationen (MCMC-Verfahren und monotoner Regression) imputiert. Die Anzahl an Läsionen wird imputiert und dann dichotomisiert, um das Ansprechen zu berechnen. Patientinnen und Patienten mit zwischenzeitlich auftretendem Ereignis werden nach Auftreten des Ereignisses als Non-Responder gewertet.</p> <p>Anmerkung: Die Patientinnen und Patienten werden zu Beginn der Studie in einen der vier Behandlungsarme randomisiert, wobei die Behandlung nach der initialen Behandlungsphase in den Armen Placebo/Bimekizumab Q2W und Bimekizumab Q2W/Q4W zu Woche 16 gewechselt wird. Die Auswertung erfolgt gemäß der Randomisierung der Patientinnen und Patienten zu Baseline.</p> <p>Anmerkung: Der dargestellte Bimekizumab Q2W Arm zu Woche 16 umfasst die Patientinnen und Patienten des Bimekizumab Q2W/Q2W und die des Bimekizumab Q2W/Q4W Arms.</p> <p>Quelle: (4)</p>				

Zu Woche 16 zeigte sich in der Studie BE HEARD II für das HiSCR₅₀ und das HiSCR₇₅ Ansprechen für beide Bimekizumab-Arme ein statistisch signifikanter Unterschied, der in einem Vorteil zugunsten von Bimekizumab gegenüber Placebo resultierte.

Hinsichtlich des HiSCR₅₀ Ansprechens zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied, der in einem Vorteil zugunsten von Bimekizumab Q4W (Responderrate: 51,7 % versus 30,7 %, OR [95 %-KI]: 2,422 [1,331; 4,408]; p = 0,004) gegenüber Placebo und Bimekizumab Q2W (Responderrate: 50,3 % versus 30,7 %, OR [95 %-KI]: 2,287 [1,320; 3,965]; p = 0,003) gegenüber Placebo resultierte.

Hinsichtlich des HiSCR₇₅ Ansprechens zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied, der in einem Vorteil zugunsten von Bimekizumab Q4W (Responderrate: 34,6 % versus 16,3 %, OR [95 %-KI]: 2,722 [1,313; 5,644]; p = 0,007) gegenüber Placebo und Bimekizumab Q2W (Responderrate: 36,8 % versus 16,3 %, OR [95 %-KI]: 3,007 [1,516; 5,964]; p = 0,002) gegenüber Placebo resultierte.

Im Folgenden werden das HiSCR₅₀ und das HiSCR₇₅ Ansprechen im Studienverlauf bis Woche 48 anhand der zugehörigen Verlaufskurven dargestellt (Abbildung 4-7 und Abbildung 4-8).

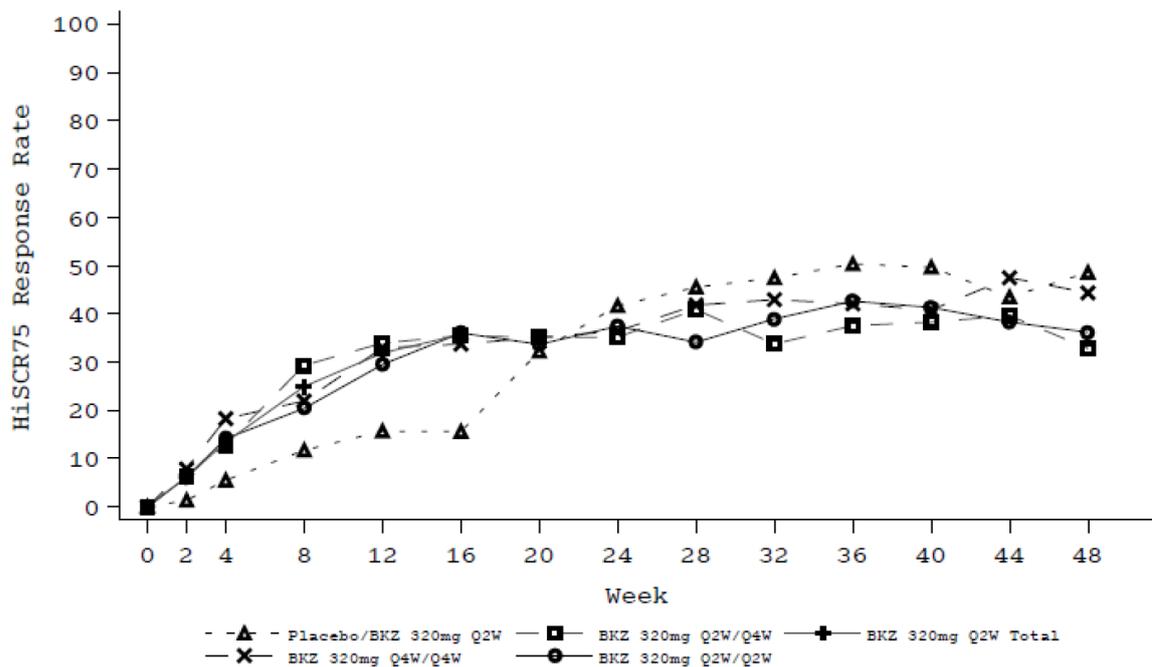
HiSCR₅₀

Quelle: (4)

Anmerkung: Ein HiSCR₅₀ Ansprechen gilt als erreicht, wenn sich die Anzahl der Abszesse und entzündeten Knoten um mindestens 50 % im Vergleich zu Baseline reduziert und sich gleichzeitig die Anzahl an Abszessen und Fistelgängen/Sinustrakten mit Ausfluss nicht erhöht.

Anmerkung: Die Patientinnen und Patienten werden zu Beginn der Studie in einen der vier Behandlungsarme randomisiert, wobei die Behandlung nach der initialen Behandlungsphase in den Armen Placebo/Bimekizumab Q2W und Bimekizumab Q2W/Q4W zu Woche 16 gewechselt wird. Die Auswertung erfolgt gemäß der Randomisierung der Patientinnen und Patienten zu Baseline.

Abbildung 4-7: HiSCR₅₀ Ansprechen im Studienverlauf – BE HEARD II

HiSCR₇₅

Quelle: (4)

Anmerkung: Ein HiSCR₇₅ Ansprechen gilt als erreicht, wenn sich die Anzahl der Abszesse und entzündeten Knoten um mindestens 75 % im Vergleich zu Baseline reduziert und sich gleichzeitig die Anzahl an Abszessen und Fistelgängen/Sinutrakten mit Ausfluss nicht erhöht.

Anmerkung: Die Patientinnen und Patienten werden zu Beginn der Studie in einen der vier Behandlungsarme randomisiert, wobei die Behandlung nach der initialen Behandlungsphase in den Armen Placebo/Bimekizumab Q2W und Bimekizumab Q2W/Q4W zu Woche 16 gewechselt wird. Die Auswertung erfolgt gemäß der Randomisierung der Patientinnen und Patienten zu Baseline.

Abbildung 4-8: HiSCR₇₅ Ansprechen im Studienverlauf – BE HEARD II

In der Studie BE HEARD II konnte sowohl für Bimekizumab Q4W als auch Bimekizumab Q2W ein robuster und langanhaltender Behandlungseffekt bis Woche 48 anhand des HiSCR₅₀ und des HiSCR₇₅ Ansprechens gezeigt werden (Abbildung 4-7 und Abbildung 4-8).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, siehe Abschnitt 4.2.5.3.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.1.2 IHS4 (International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Operationalisierung der Endpunkte zum IHS4

Studie	Operationalisierung				
BE HEARD I und BE HEARD II	<p><u>Erhebung</u></p> <p>Der IHS4 wird basierend auf der Anzahl an Läsionen berechnet und berücksichtigt die folgenden drei Arten von Läsionen: Abszesse, entzündete Knoten und Fistelgänge/Sinustrakte mit Ausfluss. Die Läsionen werden bezüglich ihrer Schwere durch Faktoren unterschiedlich stark gewichtet.</p> <p>Die Berechnung erfolgt anhand folgender Formel:</p> $\text{IHS4} = \text{Anzahl entzündeter Knoten} \times 1 + \text{Anzahl Abszesse} \times 2 + \text{Anzahl Fistelgänge/Sinustrakte mit Ausfluss} \times 4$ <p>Der Schweregrad der HS wird gemäß des IHS4 in die folgenden drei Kategorien unterteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Milde HS: $\text{IHS4} \leq 3$ • Mittelschwere HS: $\text{IHS4} = 4$ bis 10 • Schwere HS: $\text{IHS4} \geq 11$ <p>Ein IHS4-55 Ansprechen ist definiert als Reduktion des IHS4 im Vergleich zu Baseline um mindestens 55 % (29).</p> <p><u>Analysen</u></p> <p>Für die Studien BE HEARD I und BE HEARD II werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IHS4-55 Ansprechen zu Woche 16 • Änderung des IHS4 zu Baseline zu Woche 16 <p><u>Analyse-Set</u></p> <p>Die Auswertung des Endpunktes zum IHS4 erfolgte auf Basis des RS.</p> <p><u>Statistische Methoden</u></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Endpunkt</th> <th style="text-align: left;">Analyse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <ul style="list-style-type: none"> • IHS4-55 Ansprechen zu Woche 16 </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>Die Responderrate, das OR und der p-Wert für den Vergleich von Bimekizumab (Q4W bzw. Q2W) und Placebo wurden in den Studien BE HEARD I und BE HEARD II anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Behandlung, Baseline Hurley-Stadium und Baseline Antibiotika-Gabe als Faktoren berechnet.</p> <p>Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputationen (MCMC-Verfahren und monotoner Regression) imputiert.</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Analyse	<ul style="list-style-type: none"> • IHS4-55 Ansprechen zu Woche 16 	<p>Die Responderrate, das OR und der p-Wert für den Vergleich von Bimekizumab (Q4W bzw. Q2W) und Placebo wurden in den Studien BE HEARD I und BE HEARD II anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Behandlung, Baseline Hurley-Stadium und Baseline Antibiotika-Gabe als Faktoren berechnet.</p> <p>Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputationen (MCMC-Verfahren und monotoner Regression) imputiert.</p>
Endpunkt	Analyse				
<ul style="list-style-type: none"> • IHS4-55 Ansprechen zu Woche 16 	<p>Die Responderrate, das OR und der p-Wert für den Vergleich von Bimekizumab (Q4W bzw. Q2W) und Placebo wurden in den Studien BE HEARD I und BE HEARD II anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Behandlung, Baseline Hurley-Stadium und Baseline Antibiotika-Gabe als Faktoren berechnet.</p> <p>Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputationen (MCMC-Verfahren und monotoner Regression) imputiert.</p>				

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Änderung des IHS4 zu Baseline zu Woche 16 <p>Für den IHS4 werden im Dossier MW und SE dargestellt, da eine LS-MW-Differenz in den Studien BE HEARD I und BE HEARD II nicht berechnet wurde. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputationen (MCMC-Verfahren und monotoner Regression) imputiert.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum IHS4 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt IHS4 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

BE HEARD I

Tabelle 4-38: Ergebnisse für die binären Analysen zum IHS4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD I (RS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n/Nsub ^a (%)	Responderrate (%) [95 %-KI] ^b	Vergleich gegen Placebo
				OR [95 %-KI] p-Wert ^b
IHS4-55 Ansprechen				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab Q4W	144	64/124 (51,6)	38,3 [28,5; 48,1]	2,057 [1,071; 3,950] 0,030
Bimekizumab Q2W	289	143/257 (55,6)	43,5 [35,7; 51,2]	2,545 [1,394; 4,645] 0,002
Placebo	72	20/65 (30,8)	23,2 [12,7; 33,8]	-
Ein OR > 1 zeigt einen Vorteil für Bimekizumab.				
<p>a: Nsub entspricht der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit nicht fehlender Erhebung zu Woche 16 und der prozentuale Anteil wird entsprechend berechnet (d. h. Daten die nach einem zwischenzeitlich auftretenden Ereignis erhoben wurden, werden als erhoben betrachtet).</p> <p>b: Die Responderrate, das OR und der p-Wert (basierend auf dem Wald-Test) für den Vergleich von Bimekizumab (Q4W bzw. Q2W) und Placebo wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Behandlung, Baseline Hurley-Stadium und Baseline Antibiotika-Gabe als Faktoren berechnet. Alle angegebenen p-Werte und Konfidenzintervalle können nur explorativ interpretiert werden, d. h. sie sind nominal.</p> <p>Anmerkung: Ein IHS4-55 Ansprechen gilt als erreicht, wenn die prozentuale Änderung des IHS4 im Vergleich zu Baseline kleiner oder gleich -55 % ist.</p> <p>Anmerkung: Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputationen (MCMC-Verfahren und monotoner Regression) imputiert. Die Anzahl an Läsionen wird imputiert und dann dichotomisiert, um das Ansprechen zu berechnen. Patientinnen und Patienten mit zwischenzeitlich auftretendem Ereignis werden nach Auftreten des Ereignisses als Non-Responder gewertet.</p> <p>Anmerkung: Die Einleitung einer systemischen Antibiotikatherapie als Rescue-Medikation, die von der Prüffärztin oder dem Prüfarzt initiiert wird, ist als zwischenzeitlich auftretendes Ereignis definiert. Ein Abbruch aufgrund eines UE oder fehlender Wirksamkeit gilt ebenfalls als zwischenzeitlich auftretendes Ereignis.</p> <p>Quelle: (5)</p>				

Zu Woche 16 zeigte sich in der Studie BE HEARD I für beide Bimekizumab-Arme hinsichtlich des IHS4-55 Ansprechens ein statistisch signifikanter Unterschied, der in einem Vorteil zugunsten von Bimekizumab Q4W (Responderrate: 38,3 % versus 23,2 %, OR [95 %-KI]: 2,057 [1,071; 3,950]; $p = 0,030$) gegenüber Placebo und Bimekizumab Q2W (Responderrate: 43,5 % versus 23,2%, OR [95 %-KI]: 2,545 [1,394; 4,645]; $p = 0,002$) gegenüber Placebo resultierte.

Im Folgenden wird die Änderung des IHS4 zu Baseline zu Woche 16 dargestellt (Tabelle 4-39).

Tabelle 4-39: Ergebnisse für die Änderung des IHS4 zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD I (RS)

Studienarm	N	Baseline	Woche X	Änderung zu Baseline
		MW (SE)	MW (SE)	MW (SE)
Änderung des IHS4 zu Baseline				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab Q4W	144	37,7 (3,4)	21,1 (2,5)	-16,6 (2,6)
Bimekizumab Q2W	289	35,0 (1,8)	19,5 (1,5)	-15,6 (1,4)
Placebo	72	30,8 (2,9)	25,9 (3,4)	-4,9 (2,6)
<p>Anmerkung: Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputationen (MCMC-Verfahren und monotoner Regression) imputiert. Patientinnen und Patienten mit zwischenzeitlich auftretendem Ereignis werden nach Auftreten des Ereignisses als fehlend gewertet und gemäß der Methode zur multiplen Imputation fehlender Daten imputiert.</p> <p>Anmerkung: Die Patientinnen und Patienten werden zu Beginn der Studie in einen der vier Behandlungsarme randomisiert, wobei die Behandlung nach der initialen Behandlungsphase in den Armen Placebo/Bimekizumab Q2W und Bimekizumab Q2W/Q4W zu Woche 16 gewechselt wird. Die Auswertung erfolgt gemäß der Randomisierung der Patientinnen und Patienten zu Baseline.</p> <p>Quelle: (3)</p>				

In der Studie BE HEARD I zeigte sich für die Änderung des IHS4 zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline ein Vorteil von Bimekizumab gegenüber Placebo: Die Änderung des MW zu Baseline betrug für den Bimekizumab Q4W-Arm -16,6 und für den Bimekizumab Q2W-Arm -15,6, während die Änderung im Placebo-Arm bei -4,9 lag. Die MW zu Baseline waren in allen Armen vergleichbar.

BE HEARD II

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die binären Analysen zum IHS4 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD II (RS)

Studienarm	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n/Nsub ^a (%)	Responderrate (%) [95 %-KI] ^b	Vergleich gegen Placebo
				OR [95 %-KI] p-Wert ^b
IHS4-55 Ansprechen				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab Q4W	144	80/133 (60,2)	52,2 [42,3; 62,1]	3,673 [1,939; 6,957] < 0,001
Bimekizumab Q2W	291	153/265 (57,7)	48,6 [41,1; 56,2]	3,178 [1,763; 5,729] < 0,001
Placebo	74	18/70 (25,7)	23,0 [12,8; 33,1]	-
Ein OR > 1 zeigt einen Vorteil für Bimekizumab.				
<p>a: Nsub entspricht der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit nicht fehlender Erhebung zu Woche 16 und der prozentuale Anteil wird entsprechend berechnet (d. h. Daten die nach einem zwischenzeitlich auftretenden Ereignis erhoben wurden, werden als erhoben betrachtet).</p> <p>b: Die Responderrate, das OR und der p-Wert (basierend auf dem Wald-Test) für den Vergleich von Bimekizumab (Q4W bzw. Q2W) und Placebo wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Behandlung, Baseline Hurley-Stadium und Baseline Antibiotika-Gabe als Faktoren berechnet. Alle angegebenen p-Werte und Konfidenzintervalle können nur explorativ interpretiert werden, d. h. sie sind nominal.</p> <p>Anmerkung: Ein IHS4-55 Ansprechen gilt als erreicht, wenn die prozentuale Änderung des IHS4 im Vergleich zu Baseline kleiner oder gleich -55 % ist.</p> <p>Anmerkung: Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputationen (MCMC-Verfahren und monotoner Regression) imputiert. Die Anzahl an Läsionen wird imputiert und dann dichotomisiert, um das Ansprechen zu berechnen. Patientinnen und Patienten mit zwischenzeitlich auftretendem Ereignis werden nach Auftreten des Ereignisses als Non-Responder gewertet.</p> <p>Anmerkung: Die Einleitung einer systemischen Antibiotikatherapie als Rescue-Medikation, die von der Prüferärztin oder dem Prüferarzt initiiert wird, ist als zwischenzeitlich auftretendes Ereignis definiert. Ein Abbruch aufgrund eines UE oder fehlender Wirksamkeit gilt ebenfalls als zwischenzeitlich auftretendes Ereignis.</p> <p>Quelle: (6)</p>				

Zu Woche 16 zeigte sich in der Studie BE HEARD II für beide Bimekizumab-Arme hinsichtlich des IHS4-55 Ansprechens ein statistisch signifikanter Unterschied, der in einem Vorteil zugunsten von Bimekizumab Q4W (Responderrate: 52,2 % versus 23,0 %, OR [95 %-KI]: 3,673 [1,939; 6,957]; $p < 0,001$) gegenüber Placebo und Bimekizumab Q2W (Responderrate: 48,6 % versus 23,0 %, OR [95 %-KI]: 3,178 [1,763; 5,729]; $p < 0,001$) gegenüber Placebo resultierte.

Im Folgenden wird die Änderung des IHS4 zu Baseline zu Woche 16 dargestellt (Tabelle 4-41).

Tabelle 4-41: Ergebnisse für die Änderung des IHS4 zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD II (RS)

Studienarm	N	Baseline	Woche X	Änderung zu Baseline
		MW (SE)	MW (SE)	MW (SE)
Änderung des IHS4 zu Baseline				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab Q4W	144	32,3 (2,1)	17,6 (2,1)	-14,7 (1,6)
Bimekizumab Q2W	291	34,4 (1,7)	16,7 (1,5)	-17,7 (1,3)
Placebo	74	30,4 (2,2)	23,6 (2,4)	-6,8 (1,9)
<p>Anmerkung: Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputationen (MCMC-Verfahren und monotoner Regression) imputiert. Patientinnen und Patienten mit zwischenzeitlich auftretendem Ereignis werden nach Auftreten des Ereignisses als fehlend gewertet und gemäß der Methode zur multiplen Imputation fehlender Daten imputiert.</p> <p>Anmerkung: Die Patientinnen und Patienten werden zu Beginn der Studie in einen der vier Behandlungsarme randomisiert, wobei die Behandlung nach der initialen Behandlungsphase in den Armen Placebo/Bimekizumab Q2W und Bimekizumab Q2W/Q4W zu Woche 16 gewechselt wird. Die Auswertung erfolgt gemäß der Randomisierung der Patientinnen und Patienten zu Baseline.</p> <p>Quelle: (4)</p>				

In der Studie BE HEARD II zeigte sich für die Änderung des IHS4 zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline ein Vorteil von Bimekizumab gegenüber Placebo: Die Änderung des MW zu Baseline betrug für den Bimekizumab Q4W-Arm -14,7 und für den Bimekizumab Q2W-Arm -17,7, während die Änderung im Placebo-Arm bei -6,8 lag. Die MW zu Baseline waren in allen Armen vergleichbar.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, siehe Abschnitt 4.2.5.3.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.2 Morbidität – Patientenberichtete Krankheitssymptomatik

4.3.1.3.1.2.2.1 HSSDD (Hidradenitis Suppurativa Symptom Daily Diary)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-42: Operationalisierung der Endpunkte zum HSSDD

Studie	Operationalisierung				
BE HEARD I und BE HEARD II	<p><u>Erhebung</u></p> <p>Das HSSDD umfasst die folgenden fünf Domänen: schlimmster Hautschmerz, mittlerer Hautschmerz, Geruchsbildung, schlimmster Juckreiz sowie Ausfluss und Nässen. Die Patientinnen und Patienten bewerten am Ende jeden Tages die Intensität der Symptome innerhalb der letzten 24 Stunden auf einer NRS von 0 (keine Symptome) bis 10 (am schlimmsten vorstellbare Symptome). Im vorliegenden Dossier wird die elektronische Version des HSSDD verwendet, bei der die Patientinnen und Patienten die Fragen auf einem elektronischen Handheld-Gerät beantworten.</p> <p>Für jede Frage werden wöchentliche Mittelwerte bis Woche 16 berechnet. Hierbei wird die Summe der einzelnen Fragen durch die Anzahl an Tagen, an denen die Frage beantwortet wurde, geteilt. Die Berechnung des wöchentlichen Mittelwerts für die einzelnen Fragen des HSSDD erfolgt, wenn der Fragebogen an mindestens vier Tagen ausgefüllt wurde, sonst wird dieser als fehlend gewertet. Der Mittelwert zu Baseline wird aus den sieben Tagen vor der Baseline-Visite bestimmt. Liegen innerhalb dieses Zeitraums nicht mindestens vier Werte vor, wird der Zeitraum verschoben, bis innerhalb eines Zeitraums von sieben Tagen vier Werte vorliegen. Die Verschiebung erfolgt höchstens bis 14 Tage vor Baseline-Visite, andernfalls wird der Baseline-Wert als fehlend gewertet.</p> <p>Das Hautschmerz Ansprechen ist definiert als Verbesserung des schlimmsten Hautschmerzes um ≥ 3 Punkte im Vergleich zu Baseline. In den Studien BE HEARD I und BE HEARD II erfolgte die Auswertung zum Hautschmerz Ansprechen nur für Patientinnen und Patienten, bei denen der schlimmste Hautschmerz zu Baseline ≥ 3 Punkte betrug.</p> <p><u>Analysen</u></p> <p>Für die Studien BE HEARD I und BE HEARD II werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hautschmerz Ansprechen zu Woche 16 • Änderung der HSSDD-Domänen zu Baseline zu Woche 16 <p><u>Analyse-Set</u></p> <p>Die Auswertung der Endpunkte zum HSSDD erfolgte auf Basis des RS.</p> <p><u>Statistische Methoden</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Analyse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Hautschmerz Ansprechen zu Woche 16 </td> <td> <p>Die Responderrate, das OR und der p-Wert für den Vergleich von Bimekizumab (Q4W bzw. Q2W) und Placebo wurden in den Studien BE HEARD I und BE HEARD II anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Behandlung, Baseline Hurley-Stadium, Baseline Antibiotika-Gabe und Schmerzmittel-Gabe als Faktoren berechnet.</p> <p>Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputationen (MCMC-Verfahren und monotoner Regression) imputiert.</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Analyse	<ul style="list-style-type: none"> • Hautschmerz Ansprechen zu Woche 16 	<p>Die Responderrate, das OR und der p-Wert für den Vergleich von Bimekizumab (Q4W bzw. Q2W) und Placebo wurden in den Studien BE HEARD I und BE HEARD II anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Behandlung, Baseline Hurley-Stadium, Baseline Antibiotika-Gabe und Schmerzmittel-Gabe als Faktoren berechnet.</p> <p>Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputationen (MCMC-Verfahren und monotoner Regression) imputiert.</p>
Endpunkt	Analyse				
<ul style="list-style-type: none"> • Hautschmerz Ansprechen zu Woche 16 	<p>Die Responderrate, das OR und der p-Wert für den Vergleich von Bimekizumab (Q4W bzw. Q2W) und Placebo wurden in den Studien BE HEARD I und BE HEARD II anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Behandlung, Baseline Hurley-Stadium, Baseline Antibiotika-Gabe und Schmerzmittel-Gabe als Faktoren berechnet.</p> <p>Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputationen (MCMC-Verfahren und monotoner Regression) imputiert.</p>				

Studie	Operationalisierung	
	<ul style="list-style-type: none"> Änderung der HSSDD-Domänen zu Baseline zu Woche 16 	Für die HSSDD-Domänen werden im Dossier MW und SE dargestellt, da eine LS-MW-Differenz in den Studien BE HEARD I und BE HEARD II nicht berechnet wurde. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputationen (MCMC-Verfahren und monotoner Regression) imputiert.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum HSSDD in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt HSSDD für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

BE HEARD I

Tabelle 4-44: Ergebnisse für die binären Analysen zum HSSDD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD I (RS)

Studienarm	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n/Nsub ^b (%)	Responderrate (%) [95 %-KI] ^c	Vergleich gegen Placebo
				OR [95 %-KI] p-Wert ^c
Hautschmerz Ansprechen				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab Q4W	103	21/66 (31,8)	24,4 [12,3; 36,5]	1,618 [0,569; 4,606] 0,367
Bimekizumab Q2W	190	55/138 (39,9)	35,4 [24,1; 46,6]	2,757 [1,045; 7,276] 0,041
Placebo	46	4/26 (15,4)	16,7 [3,6; 29,8]	-
Ein OR > 1 zeigt einen Vorteil für Bimekizumab.				
<p>a: Das Hautschmerz Ansprechen wurde nur bei Patientinnen und Patienten mit schlimmster Hautschmerz ≥ 3 Punkte zu Baseline ausgewertet.</p> <p>b: Nsub entspricht der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit nicht fehlender Erhebung zu Woche 16 und der prozentuale Anteil wird entsprechend berechnet (d. h. Daten die nach einem zwischenzeitlich auftretenden Ereignis erhoben wurden, werden als erhoben betrachtet).</p> <p>c: Die Responderrate, das OR und der p-Wert (basierend auf dem Wald-Test) für den Vergleich von Bimekizumab (Q4W bzw. Q2W) und Placebo wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Behandlung, Baseline Hurley-Stadium, Baseline Antibiotika-Gabe und Schmerzmittel-Gabe als Faktoren berechnet.</p> <p>Anmerkung: Das Hautschmerz Ansprechen wird basierend auf der Domäne „schlimmster Hautschmerz“ des HSSDD ausgewertet und ist definiert als Verbesserung des schlimmsten Hautschmerzes um ≥ 3 Punkte zu Baseline basierend auf den wöchentlichen Mittelwerten.</p> <p>Anmerkung: Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputationen (MCMC-Verfahren und monotoner Regression) imputiert. Die wöchentlichen Werte werden imputiert und dann dichotomisiert, um das Ansprechen zu berechnen. Patientinnen und Patienten mit zwischenzeitlich auftretendem Ereignis werden nach Auftreten des Ereignisses als Non-Responder gewertet.</p> <p>Anmerkung: Die Patientinnen und Patienten werden zu Beginn der Studie in einen der vier Behandlungsarme randomisiert, wobei die Behandlung nach der initialen Behandlungsphase in den Armen Placebo/Bimekizumab Q2W und Bimekizumab Q2W/Q4W zu Woche 16 gewechselt wird. Die Auswertung erfolgt gemäß der Randomisierung der Patientinnen und Patienten zu Baseline.</p> <p>Anmerkung: Der dargestellte Bimekizumab Q2W Arm zu Woche 16 umfasst die Patientinnen und Patienten des Bimekizumab Q2W/Q2W und die des Bimekizumab Q2W/Q4W Arms.</p> <p>Quelle: (3)</p>				

Zu Woche 16 zeigte sich in der Studie BE HEARD I für Bimekizumab Q2W hinsichtlich des Hautschmerz Ansprechens ein statistisch signifikanter Unterschied, der in einem Vorteil zugunsten von Bimekizumab Q2W (Responderrate: 35,4 % versus 16,7 %, OR [95 %-KI]: 2,757 [1,045; 7,276]; $p = 0,041$) gegenüber Placebo resultierte. Zudem zeigte sich ein numerischer Vorteil für Bimekizumab Q4W (Responderrate: 24,4 % versus 16,7 %, OR [95 %-KI]: 1,618 [0,569; 4,606]; $p = 0,367$) gegenüber Placebo.

Im Folgenden wird die Änderung der weiteren HSSDD-Domänen (mittlerer Hautschmerz, Geruchsbildung, schlimmster Juckreiz und Ausfluss und Nässen) zu Baseline zu Woche 16 dargestellt (Tabelle 4-45).

Tabelle 4-45: Ergebnisse für die Änderung der HSSDD-Domänen zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD I (RS)

Studienarm	N	Baseline	Woche X	Änderung zu Baseline
		MW (SE)	MW (SE)	MW (SE)
Änderung der HSSDD-Domäne mittlerer Hautschmerz zu Baseline				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab Q4W	144	5,17 (0,22)	3,80 (0,27)	-1,37 (0,23)
Bimekizumab Q2W	289	4,83 (0,16)	2,98 (0,16)	-1,85 (0,16)
Placebo	72	5,25 (0,33)	4,21 (0,40)	-1,04 (0,34)
Änderung der HSSDD-Domäne Geruchsbildung zu Baseline				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab Q4W	144	4,95 (0,25)	3,91 (0,27)	-1,04 (0,21)
Bimekizumab Q2W	289	4,52 (0,18)	3,10 (0,17)	-1,42 (0,15)
Placebo	72	4,76 (0,38)	4,32 (0,43)	-0,44 (0,33)
Änderung der HSSDD-Domäne schlimmster Juckreiz zu Baseline				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab Q4W	144	4,87 (0,24)	3,96 (0,28)	-0,92 (0,25)
Bimekizumab Q2W	289	4,69 (0,17)	3,31 (0,17)	-1,38 (0,17)
Placebo	72	5,54 (0,29)	4,55 (0,41)	-0,99 (0,34)

Studienarm	N	Baseline	Woche X	Änderung zu Baseline
		MW (SE)	MW (SE)	MW (SE)
Änderung der HSSDD-Domäne Ausfluss und Nässen zu Baseline				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab Q4W	144	5,02 (0,24)	3,62 (0,26)	-1,40 (0,21)
Bimekizumab Q2W	289	4,76 (0,18)	3,07 (0,17)	-1,69 (0,16)
Placebo	72	4,75 (0,38)	3,87 (0,41)	-0,88 (0,36)
<p>Anmerkung: Die einzelnen Domänen werden basierend auf der jeweiligen Domäne des HSSDD ausgewertet. Der Wert wird basierend auf den wöchentlichen Mittelwerten der jeweiligen Domäne relativ zum Tag der jeweiligen Visite berechnet und ist definiert als die Summe der Werte der jeweiligen Domäne im Wochenverlauf, geteilt durch die Anzahl an Tagen, an denen die Domäne erfasst wurde.</p> <p>Anmerkung: Für die Berechnung des wöchentlichen Mittelwerts müssen mindestens vier nicht fehlende Werte vorliegen (nicht notwendigerweise aufeinanderfolgend). Andernfalls wird der wöchentliche Mittelwert der betreffenden Domäne als fehlend gewertet und imputiert.</p> <p>Anmerkung: Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputationen (MCMC-Verfahren und monotoner Regression) imputiert. Patientinnen und Patienten mit zwischenzeitlich auftretendem Ereignis werden nach Auftreten des Ereignisses als fehlend gewertet und gemäß der Methode zur multiplen Imputation fehlender Daten imputiert.</p> <p>Anmerkung: Die Patientinnen und Patienten werden zu Beginn der Studie in einen der vier Behandlungsarme randomisiert, wobei die Behandlung nach der initialen Behandlungsphase in den Armen Placebo/Bimekizumab Q2W und Bimekizumab Q2W/Q4W zu Woche 16 gewechselt wird. Die Auswertung erfolgt gemäß der Randomisierung der Patientinnen und Patienten zu Baseline.</p> <p>Anmerkung: Der dargestellte Bimekizumab Q2W Arm zu Woche 16 umfasst die Patientinnen und Patienten des Bimekizumab Q2W/Q2W und die des Bimekizumab Q2W/Q4W Arms.</p> <p>Quelle: (3)</p>				

In der Studie BE HEARD I zeigte sich für die Änderung der HSSDD-Domänen mittlerer Hautschmerz, Geruchsbildung und Ausfluss und Nässen jeweils für beide Bimekizumab-Arme ein Vorteil von Bimekizumab gegenüber Placebo. Für die Änderung der HSSDD-Domäne schlimmster Juckreiz zeigte sich für den Bimekizumab Q2W-Arm ein Vorteil von Bimekizumab gegenüber Placebo, während die Änderung im Bimekizumab Q4W-Arm und Placebo-Arm vergleichbar war.

Hinsichtlich der Änderung der HSSDD-Domäne mittlerer Hautschmerz zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline zeigte sich ein Vorteil von Bimekizumab gegenüber Placebo: Die Änderung des MW zu Baseline betrug für den Bimekizumab Q4W-Arm -1,37 und für den Bimekizumab Q2W-Arm -1,85, während die Änderung im Placebo-Arm bei -1,04 lag. Die MW zu Baseline waren in allen Armen vergleichbar.

Hinsichtlich der Änderung der HSSDD-Domäne Geruchsbildung zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline zeigte sich ein Vorteil von Bimekizumab gegenüber Placebo: Die Änderung des MW zu Baseline betrug für den Bimekizumab Q4W-Arm -1,04 und für den Bimekizumab Q2W-Arm -1,42, während die Änderung im Placebo-Arm bei -0,44 lag. Die MW zu Baseline waren in allen Armen vergleichbar.

Hinsichtlich der Änderung der HSSDD-Domäne schlimmster Juckreiz zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline zeigte sich ein Vorteil von Bimekizumab Q2W gegenüber Placebo: Die Änderung des MW zu Baseline betrug für den Bimekizumab Q2W-Arm -1,38, während die Änderung im Bimekizumab Q4W-Arm mit -0,92 und im Placebo-Arm mit -0,99 vergleichbar war. Die MW zu Baseline waren in allen Armen vergleichbar.

Hinsichtlich der Änderung der HSSDD-Domäne Ausfluss und Nässen zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline zeigte sich ein Vorteil von Bimekizumab gegenüber Placebo: Die Änderung des MW zu Baseline betrug für den Bimekizumab Q4W-Arm -1,40 und für den Bimekizumab Q2W-Arm -1,69, während die Änderung im Placebo-Arm bei -0,88 lag. Die MW zu Baseline waren in allen Armen vergleichbar.

BE HEARD II

Tabelle 4-46: Ergebnisse für die binären Analysen zum HSSDD aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD II (RS)

Studienarm	N ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n/Nsub ^b (%)	Responderrate (%) [95 %-KI] ^c	Vergleich gegen Placebo
				OR [95 %-KI] p-Wert ^c
Hautschmerz Ansprechen				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab Q4W	108	28/78 (35,9)	27,0 [14,7; 39,3]	3,273 [1,134; 9,445] 0,028
Bimekizumab Q2W	209	62/163 (38,0)	29,8 [18,9; 40,7]	3,756 [1,373; 10,271] 0,010
Placebo	49	4/42 (9,5)	10,2 [0,7; 19,7]	-
Ein OR > 1 zeigt einen Vorteil für Bimekizumab.				
<p>a: Das Hautschmerz Ansprechen wurde nur bei Patientinnen und Patienten mit schlimmster Hautschmerz ≥ 3 Punkte zu Baseline ausgewertet.</p> <p>b: Nsub entspricht der Anzahl an Patientinnen und Patienten mit nicht fehlender Erhebung zu Woche 16 und der prozentuale Anteil wird entsprechend berechnet (d. h. Daten die nach einem zwischenzeitlich auftretenden Ereignis erhoben wurden, werden als erhoben betrachtet).</p> <p>c: Die Responderrate, das OR und der p-Wert (basierend auf dem Wald-Test) für den Vergleich von Bimekizumab (Q4W bzw. Q2W) und Placebo wurden anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Behandlung, Baseline Hurley-Stadium, Baseline Antibiotika-Gabe und Schmerzmittel-Gabe als Faktoren berechnet.</p> <p>Anmerkung: Das Hautschmerz Ansprechen wird basierend auf der Domäne „schlimmster Hautschmerz“ des HSSDD ausgewertet und ist definiert als Verbesserung des schlimmsten Hautschmerzes um ≥ 3 Punkte zu Baseline basierend auf den wöchentlichen Mittelwerten.</p> <p>Anmerkung: Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputationen (MCMC-Verfahren und monotoner Regression) imputiert. Die wöchentlichen Werte werden imputiert und dann dichotomisiert, um das Ansprechen zu berechnen. Patientinnen und Patienten mit zwischenzeitlich auftretendem Ereignis werden nach Auftreten des Ereignisses als Non-Responder gewertet.</p> <p>Anmerkung: Die Patientinnen und Patienten werden zu Beginn der Studie in einen der vier Behandlungsarme randomisiert, wobei die Behandlung nach der initialen Behandlungsphase in den Armen Placebo/Bimekizumab Q2W und Bimekizumab Q2W/Q4W zu Woche 16 gewechselt wird. Die Auswertung erfolgt gemäß der Randomisierung der Patientinnen und Patienten zu Baseline.</p> <p>Anmerkung: Der dargestellte Bimekizumab Q2W Arm zu Woche 16 umfasst die Patientinnen und Patienten des Bimekizumab Q2W/Q2W und die des Bimekizumab Q2W/Q4W Arms.</p> <p>Quelle: (4)</p>				

Zu Woche 16 zeigte sich in der Studie BE HEARD II hinsichtlich des Hautschmerz Ansprechens ein statistisch signifikanter Unterschied, der in einem Vorteil zugunsten von Bimekizumab Q4W (Responderrate: 27,0 % versus 10,2 %, OR [95 %-KI]: 3,273 [1,134; 9,445]; $p = 0,028$) gegenüber Placebo und Bimekizumab Q2W (Responderrate: 29,8 % versus 10,2 %, OR [95 %-KI]: 3,756 [1,373; 10,271]; $p = 0,010$) gegenüber Placebo resultierte.

Im Folgenden wird die Änderung der weiteren HSSDD-Domänen (mittlerer Hautschmerz, Geruchsbildung, schlimmster Juckreiz und Ausfluss und Nässen) zu Baseline zu Woche 16 dargestellt (Tabelle 4-47).

Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Änderung der HSSDD-Domänen zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD II (RS)

Studienarm	N	Baseline	Woche X	Änderung zu Baseline
		MW (SE)	MW (SE)	MW (SE)
Änderung der HSSDD-Domäne mittlerer Hautschmerz zu Baseline				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab Q4W	144	4,62 (0,21)	3,17 (0,23)	-1,44 (0,23)
Bimekizumab Q2W	291	4,53 (0,15)	2,85 (0,16)	-1,68 (0,16)
Placebo	74	4,26 (0,27)	3,77 (0,29)	-0,49 (0,27)
Änderung der HSSDD-Domäne Geruchsbildung zu Baseline				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab Q4W	144	4,09 (0,24)	2,80 (0,21)	-1,29 (0,21)
Bimekizumab Q2W	291	4,10 (0,18)	2,86 (0,16)	-1,24 (0,15)
Placebo	74	3,83 (0,35)	3,40 (0,35)	-0,43 (0,30)
Änderung der HSSDD-Domäne schlimmster Juckreiz zu Baseline				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab Q4W	144	4,60 (0,23)	3,42 (0,23)	-1,18 (0,21)
Bimekizumab Q2W	291	4,43 (0,17)	3,26 (0,15)	-1,17 (0,17)
Placebo	74	4,14 (0,28)	3,55 (0,30)	-0,59 (0,28)

Studienarm	N	Baseline	Woche X	Änderung zu Baseline
		MW (SE)	MW (SE)	MW (SE)
Änderung der HSSDD-Domäne Ausfluss und Nässen zu Baseline				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab Q4W	144	4,17 (0,22)	2,63 (0,20)	-1,54 (0,21)
Bimekizumab Q2W	291	4,28 (0,17)	2,71 (0,15)	-1,57 (0,15)
Placebo	74	4,14 (0,33)	3,63 (0,36)	-0,50 (0,29)
<p>Anmerkung: Die einzelnen Domänen werden basierend auf der jeweiligen Domäne des HSSDD ausgewertet. Der Wert wird basierend auf den wöchentlichen Mittelwerten der jeweiligen Domäne relativ zum Tag der jeweiligen Visite berechnet und ist definiert als die Summe der Werte der jeweiligen Domäne im Wochenverlauf, geteilt durch die Anzahl an Tagen, an denen die Domäne erfasst wurde.</p> <p>Anmerkung: Für die Berechnung des wöchentlichen Mittelwerts müssen mindestens vier nicht fehlende Werte vorliegen (nicht notwendigerweise aufeinanderfolgend). Andernfalls wird der wöchentliche Mittelwert der betreffenden Domäne als fehlend gewertet und imputiert.</p> <p>Anmerkung: Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputationen (MCMC-Verfahren und monotoner Regression) imputiert. Patientinnen und Patienten mit zwischenzeitlich auftretendem Ereignis werden nach Auftreten des Ereignisses als fehlend gewertet und gemäß der Methode zur multiplen Imputation fehlender Daten imputiert.</p> <p>Anmerkung: Die Patientinnen und Patienten werden zu Beginn der Studie in einen der vier Behandlungsarme randomisiert, wobei die Behandlung nach der initialen Behandlungsphase in den Armen Placebo/Bimekizumab Q2W und Bimekizumab Q2W/Q4W zu Woche 16 gewechselt wird. Die Auswertung erfolgt gemäß der Randomisierung der Patientinnen und Patienten zu Baseline.</p> <p>Anmerkung: Der dargestellte Bimekizumab Q2W Arm zu Woche 16 umfasst die Patientinnen und Patienten des Bimekizumab Q2W/Q2W und die des Bimekizumab Q2W/Q4W Arms.</p> <p>Quelle: (4)</p>				

In der Studie BE HEARD II zeigte sich für die Änderung aller weiteren HSSDD-Domänen (mittlerer Hautschmerz, Geruchsbildung, schlimmster Juckreiz und Ausfluss und Nässen) jeweils für beide Bimekizumab-Arme ein Vorteil von Bimekizumab gegenüber Placebo.

Hinsichtlich der Änderung der HSSDD-Domäne mittlerer Hautschmerz zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline zeigte sich ein Vorteil von Bimekizumab gegenüber Placebo: Die Änderung des MW zu Baseline betrug für den Bimekizumab Q4W-Arm -1,44 und für den Bimekizumab Q2W-Arm -1,68, während die Änderung im Placebo-Arm bei -0,49 lag. Die MW zu Baseline waren in allen Armen vergleichbar.

Hinsichtlich der Änderung der HSSDD-Domäne Geruchsbildung zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline zeigte sich ein Vorteil von Bimekizumab gegenüber Placebo: Die Änderung des MW zu Baseline betrug für den Bimekizumab Q4W-Arm -1,29 und für den Bimekizumab Q2W-Arm -1,24, während die Änderung im Placebo-Arm bei -0,43 lag. Die MW zu Baseline waren in allen Armen vergleichbar.

Hinsichtlich der Änderung der HSSDD-Domäne schlimmster Juckreiz zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline zeigte sich ein Vorteil von Bimekizumab gegenüber Placebo: Die Änderung des MW zu Baseline betrug für den Bimekizumab Q4W-Arm -1,18 und für den Bimekizumab Q2W-Arm -1,17, während die Änderung im Placebo-Arm bei -0,59 lag. Die MW zu Baseline waren in allen Armen vergleichbar.

Hinsichtlich der Änderung der HSSDD-Domäne Ausfluss und Nässen zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline zeigte sich ein Vorteil von Bimekizumab gegenüber Placebo: Die Änderung des MW zu Baseline betrug für den Bimekizumab Q4W-Arm -1,54 und für den Bimekizumab Q2W-Arm -1,57, während die Änderung im Placebo-Arm bei -0,50 lag. Die MW zu Baseline waren in allen Armen vergleichbar.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, siehe Abschnitt 4.2.5.3.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2.3 Morbidität – Zusammenfassung der Ergebnisse

In den Studien BE HEARD I und BE HEARD II konnte für beide Bimekizumab-Dosierungen (Q2W und Q4W) ein signifikanter bzw. numerischer Vorteil für die Reduktion der Krankheitslast sowie für Reduktion der Leitsymptome der HS anhand folgender patientenrelevanter Endpunkte zu Woche 16 gezeigt werden:

- Höheres **klinisches Ansprechen**, gemessen anhand des HiSCR₅₀, HiSCR₇₅ und IHS4-55 Ansprechens, unter Bimekizumab gegenüber Placebo
- Stärkere Reduktion der **Krankheitsschwere**, gemessen anhand des IHS4, unter beiden Bimekizumab-Dosierungen (Q4W und Q2W) gegenüber Placebo
- Höheres **Hautschmerz Ansprechen**, gemessen anhand der HSSDD-Domäne schlimmster Hautschmerz, unter Bimekizumab gegenüber Placebo
- Stärkere Reduktion der Leitsymptome **mittlerer Hautschmerz, Geruchsbildung, schlimmster Juckreiz und Ausfluss und Nässen**, gemessen anhand der jeweiligen HSSDD-Domäne, unter Bimekizumab gegenüber Placebo (mit folgender Ausnahme: Die Änderung des schlimmsten Juckreizes in der Studie BE HEARD I im Bimekizumab Q4W-Arm war vergleichbar zum Placebo-Arm.)

Darüber hinaus konnte anhand des HiSCR₅₀ und des HiSCR₇₅ Ansprechens im Studienverlauf bis Woche 48 sowohl für Bimekizumab Q4W als auch Bimekizumab Q2W ein **robuster und langanhaltender Behandlungseffekt** nachgewiesen werden. Zudem konnte bis Woche 48 sowohl für Bimekizumab Q4W als auch Bimekizumab Q2W ein steigender und langanhaltender Behandlungseffekt in Form einer reduzierten Krankheitsschwere (IHS4) gezeigt werden. Das HSSDD wurde in den Studien BE HEARD I und BE HEARD II bis Woche 16 erhoben, anschließend erfolgt die Erfassung der Leitsymptome der HS aus Sicht der Patientinnen und Patienten mittels des Hidradenitis Suppurativa Symptom Questionnaire (HSSQ). Anhand des HSSQ konnte eine langanhaltende Reduktion der Leitsymptome Hautschmerz, Geruchsbildung, Juckreiz sowie Ausfluss und Nässen unter Bimekizumab bis Woche 48 nachgewiesen werden (Tabelle 4-87 und Tabelle 4-88).

Zusammenfassend führt Bimekizumab zu einer effektiven Linderung der Leitsymptome Schmerz, Geruchsbildung, Juckreiz sowie Ausfluss und Nässen. Die reduzierte Krankheitsschwere geht mit einer geringeren Krankheitslast für die Patientinnen und Patienten mit HS einher.

4.3.1.3.1.3 Lebensqualität

4.3.1.3.1.3.1 DLQI (Dermatologischer Lebensqualitäts-Fragebogen, Dermatology Life Quality Index)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Operationalisierung der Endpunkte zum DLQI

Studie	Operationalisierung				
BE HEARD I und BE HEARD II	<p><u>Erhebung</u></p> <p>Der DLQI besteht aus zehn Fragen zu den sechs Domänen: Symptome und Gefühle, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen sowie Behandlung. Die Patientinnen und Patienten beantworten die Fragen unter Berücksichtigung, wie sehr ihre Erkrankung ihr Leben in den vergangenen sieben Tagen beeinflusst hat. Hierbei stehen vier Antwortmöglichkeiten von 0 Punkten (überhaupt nicht) bis 3 Punkten (sehr) zur Auswahl, wobei es für einen Großteil der Fragen als zusätzliche Option die Antwortmöglichkeit „Frage betrifft mich nicht“ gibt. Die Antwort „Frage betrifft mich nicht“ oder eine unbeantwortete Frage werden mit 0 Punkten gewertet. Eine Ausnahme stellt Frage 7 (verhindert Arbeit oder Studium) dar, bei der die Antwort „ja“ mit 3 Punkten gewertet wird. Der DLQI entspricht der Summe der Punkte aller zehn Fragen und kann entsprechend Werte zwischen 0 und 30 Punkten annehmen. Je niedriger die Punktzahl, desto höher wird die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten eingeschätzt. Falls zwei oder mehr Fragen unbeantwortet bleiben, wird der Fragebogen als fehlend gewertet.</p> <p><u>Analysen</u></p> <p>Für die Studien BE HEARD I und BE HEARD II werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des DLQI zu Baseline zu Woche 16 <p><u>Analyse-Set</u></p> <p>Die Auswertung des Endpunktes zum DLQI erfolgte auf Basis des RS.</p> <p><u>Statistische Methoden</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Analyse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des DLQI zu Baseline zu Woche 16 </td> <td> <p>Die Berechnung der LS-MW (SE) und der LS-MW-Differenz einschließlich des 95 %- KIs und p-Wertes erfolgte in den Studien BE HEARD I und BE HEARD II mittels ANCOVA und schließt die Behandlung, Baseline Hurley-Stadium und Baseline Antibiotika-Gabe als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate ein.</p> <p>Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputationen (MCMC-Verfahren und monotoner Regression) imputiert.</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Analyse	<ul style="list-style-type: none"> • Änderung des DLQI zu Baseline zu Woche 16 	<p>Die Berechnung der LS-MW (SE) und der LS-MW-Differenz einschließlich des 95 %- KIs und p-Wertes erfolgte in den Studien BE HEARD I und BE HEARD II mittels ANCOVA und schließt die Behandlung, Baseline Hurley-Stadium und Baseline Antibiotika-Gabe als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate ein.</p> <p>Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputationen (MCMC-Verfahren und monotoner Regression) imputiert.</p>
Endpunkt	Analyse				
<ul style="list-style-type: none"> • Änderung des DLQI zu Baseline zu Woche 16 	<p>Die Berechnung der LS-MW (SE) und der LS-MW-Differenz einschließlich des 95 %- KIs und p-Wertes erfolgte in den Studien BE HEARD I und BE HEARD II mittels ANCOVA und schließt die Behandlung, Baseline Hurley-Stadium und Baseline Antibiotika-Gabe als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate ein.</p> <p>Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputationen (MCMC-Verfahren und monotoner Regression) imputiert.</p>				

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum DLQI in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt DLQI für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

BE HEARD I

Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Änderung des DLQI zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD I (RS)

Studienarm	N	Änderung zu Baseline		Vergleich gegen Placebo
		n	LS-MW (SE) ^a	LS-MW-Differenz ^a [95 %-KI] p-Wert
Änderung des DLQI zu Baseline				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab Q4W	144	124	-5,106 (0,603)	-2,574 [-4,233; -0,914] 0,002
Bimekizumab Q2W	289	250	-5,214 (0,472)	-2,682 [-4,179; -1,186] < 0,001
Placebo	72	64	-2,532 (0,783)	-
Eine LS-MW-Differenz < 0 zeigt einen Vorteil für Bimekizumab an.				
<p>a: Die Berechnung des LS-MW (SE) und der LS-MW-Differenz einschließlich des 95 %-KIs und p-Wertes erfolgte mittels ANCOVA und schließt die Behandlung, Baseline Hurley-Stadium und Baseline Antibiotika-Gabe als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate ein.</p> <p>Anmerkung: Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputationen (MCMC-Verfahren und monotoner Regression) imputiert. Patientinnen und Patienten mit zwischenzeitlich auftretendem Ereignis werden nach Auftreten des Ereignisses als fehlend gewertet und gemäß der Methode zur multiplen Imputation fehlender Daten imputiert.</p> <p>Anmerkung: Die Patientinnen und Patienten werden zu Beginn der Studie in einen der vier Behandlungsarme randomisiert, wobei die Behandlung nach der initialen Behandlungsphase in den Armen Placebo/Bimekizumab Q2W und Bimekizumab Q2W/Q4W zu Woche 16 gewechselt wird. Die Auswertung erfolgt gemäß der Randomisierung der Patientinnen und Patienten zu Baseline.</p> <p>Anmerkung: Der dargestellte Bimekizumab Q2W Arm zu Woche 16 umfasst die Patientinnen und Patienten des Bimekizumab Q2W/Q2W und die des Bimekizumab Q2W/Q4W Arms.</p> <p>Quelle: (3)</p>				

In der Studie BE HEARD I zeigte sich für die Änderung des DLQI zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline ein statistisch signifikanter Unterschied, der in einem Vorteil zugunsten von Bimekizumab gegenüber Placebo resultierte. Für den Bimekizumab Q4W-Arm betrug die LS-MW-Differenz [95 %-KI]: -2,574 [-4,233; -0,914]; $p = 0,002$ und für den Bimekizumab Q2W-Arm -2,682 [-4,179; -1,186]; $p < 0,001$. Die Änderung des LS-MW zu Baseline betrug für den Bimekizumab Q4W-Arm -5,106 Punkte und für den Bimekizumab Q2W-Arm -5,214 Punkte, während diese im Placebo-Arm bei -2,532 Punkten lag.

Darüber hinaus konnte bis Woche 48 anhand des DLQI sowohl für Bimekizumab Q4W als auch Bimekizumab Q2W ein steigender und langanhaltender Behandlungseffekt in Form von einer verbesserten Lebensqualität gezeigt werden (3).

BE HEARD II

Tabelle 4-51: Ergebnisse für die Änderung des DLQI zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD II (RS)

Studienarm	N	Änderung zu Baseline		Vergleich gegen Placebo
		n	LS-MW (SE) ^a	LS-MW-Differenz ^a [95 %-KI] p-Wert
Änderung des DLQI zu Baseline				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab Q4W	144	131	-4,776 (0,529)	-2,393 [-3,729; -1,058] < 0,001
Bimekizumab Q2W	291	264	-4,692 (0,405)	-2,309 [-3,530; -1,089] < 0,001
Placebo	74	68	-2,382 (0,640)	-
Eine LS-MW-Differenz < 0 zeigt einen Vorteil für Bimekizumab an.				
<p>a: Die Berechnung des LS-MW (SE) und der LS-MW-Differenz einschließlich des 95 %-KIs und p-Wertes erfolgte mittels ANCOVA und schließt die Behandlung, Baseline Hurley-Stadium und Baseline Antibiotika-Gabe als feste Effekte und den Baseline-Wert als Kovariate ein.</p> <p>Anmerkung: Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputationen (MCMC-Verfahren und monotoner Regression) imputiert. Patientinnen und Patienten mit zwischenzeitlich auftretendem Ereignis werden nach Auftreten des Ereignisses als fehlend gewertet und gemäß der Methode zur multiplen Imputation fehlender Daten imputiert.</p> <p>Anmerkung: Die Patientinnen und Patienten werden zu Beginn der Studie in einen der vier Behandlungsarme randomisiert, wobei die Behandlung nach der initialen Behandlungsphase in den Armen Placebo/Bimekizumab Q2W und Bimekizumab Q2W/Q4W zu Woche 16 gewechselt wird. Die Auswertung erfolgt gemäß der Randomisierung der Patientinnen und Patienten zu Baseline.</p> <p>Anmerkung: Der dargestellte Bimekizumab Q2W Arm zu Woche 16 umfasst die Patientinnen und Patienten des Bimekizumab Q2W/Q2W und die des Bimekizumab Q2W/Q4W Arms.</p> <p>Quelle: (4)</p>				

In der Studie BE HEARD II zeigte sich für die Änderung des DLQI zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline ein statistisch signifikanter Unterschied, der in einem Vorteil zugunsten von Bimekizumab gegenüber Placebo resultierte. Für den Bimekizumab Q4W-Arm betrug die LS-MW-Differenz [95 %-KI]: -2,393 [-3,729; -1,058]; $p < 0,001$ und für den Bimekizumab Q2W-Arm -2,309 [-3,530; -1,089]; $p < 0,001$. Die Änderung des LS-MW zu Baseline betrug für den Bimekizumab Q4W-Arm -4,776 Punkte und für den Bimekizumab Q2W-Arm -4,692 Punkte, während diese im Placebo-Arm bei -2,382 Punkten lag.

Darüber hinaus konnte bis Woche 48 anhand des DLQI sowohl für Bimekizumab Q4W als auch Bimekizumab Q2W ein steigender und langanhaltender Behandlungseffekt in Form von einer verbesserten Lebensqualität gezeigt werden (4).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, siehe Abschnitt 4.2.5.3.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.3.2 HiSQOL (Fragebogen zur erkrankungsbezogenen Lebensqualität, Hidradenitis Suppurativa Quality of Life)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-52: Operationalisierung der Endpunkte zum HiSQOL

Studie	Operationalisierung				
BE HEARD I und BE HEARD II	<p><u>Erhebung</u></p> <p>Der HiSQOL umfasst 17 Items zur Erhebung der Auswirkung der HS auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten innerhalb der letzten sieben Tage. Die Items beziehen sich auf die folgenden drei Domänen: Symptomatik, psychosoziale Auswirkungen sowie Aktivitäten und Anpassungen. Die Patientin bzw. der Patient bewertet die Items mit 0 (keine Auswirkungen) bis 4 (extreme Auswirkungen bzw. nicht möglich aufgrund der HS). Darüber hinaus werden eine fehlende Antwort oder die folgenden Antwortoptionen ebenfalls mit 0 gewertet: „ich mache das normalerweise nicht, sodass die HS keine Auswirkungen hat“, „ich bin nicht sexuell aktiv“ und „ich arbeite oder studiere nicht“. Der HiSQOL ist die Summe aller Antworten, sodass dieser Werte zwischen 0 und 68 annehmen kann. Je höher der HiSQOL, desto geringer ist die Lebensqualität.</p> <p><u>Analysen</u></p> <p>Für die Studien BE HEARD I und BE HEARD II werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des HiSQOL zu Baseline zu Woche 16 <p><u>Analyse-Set</u></p> <p>Die Auswertung des Endpunktes zum HiSQOL erfolgte auf Basis des RS.</p> <p><u>Statistische Methoden</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Analyse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des HiSQOL zu Baseline zu Woche 16 </td> <td> <p>Für den HiSQOL werden im Dossier MW und SE dargestellt, da eine LS-MW-Differenz in den Studien BE HEARD I und BE HEARD II nicht berechnet wurde.</p> <p>Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputationen (MCMC-Verfahren und monotoner Regression) imputiert.</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Analyse	<ul style="list-style-type: none"> • Änderung des HiSQOL zu Baseline zu Woche 16 	<p>Für den HiSQOL werden im Dossier MW und SE dargestellt, da eine LS-MW-Differenz in den Studien BE HEARD I und BE HEARD II nicht berechnet wurde.</p> <p>Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputationen (MCMC-Verfahren und monotoner Regression) imputiert.</p>
Endpunkt	Analyse				
<ul style="list-style-type: none"> • Änderung des HiSQOL zu Baseline zu Woche 16 	<p>Für den HiSQOL werden im Dossier MW und SE dargestellt, da eine LS-MW-Differenz in den Studien BE HEARD I und BE HEARD II nicht berechnet wurde.</p> <p>Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputationen (MCMC-Verfahren und monotoner Regression) imputiert.</p>				

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zum HiSQOL in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt HiSQOL für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

BE HEARD I

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Änderung des HiSQOL zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD I (RS)

Studienarm	N	Baseline	Woche X	Änderung zu Baseline
		MW (SE)	MW (SE)	MW (SE)
Änderung des HiSQOL zu Baseline				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab Q4W	144	28,2 (1,2)	16,6 (1,2)	-11,7 (1,3)
Bimekizumab Q2W	289	25,0 (0,8)	13,6 (0,7)	-11,5 (0,8)
Placebo	72	26,0 (1,7)	20,7 (2,1)	-5,2 (1,6)
Anmerkung: Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputationen (MCMC-Verfahren und monotoner Regression) imputiert. Patientinnen und Patienten mit zwischenzeitlich auftretendem Ereignis werden nach Auftreten des Ereignisses als fehlend gewertet und gemäß der Methode zur multiplen Imputation fehlender Daten imputiert.				
Anmerkung: Die Patientinnen und Patienten werden zu Beginn der Studie in einen der vier Behandlungsarme randomisiert, wobei die Behandlung nach der initialen Behandlungsphase in den Armen Placebo/Bimekizumab Q2W und Bimekizumab Q2W/Q4W zu Woche 16 gewechselt wird. Die Auswertung erfolgt gemäß der Randomisierung der Patientinnen und Patienten zu Baseline.				
Quelle: (3)				

In der Studie BE HEARD I zeigte sich für die Änderung des HiSQOL zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline ein Vorteil von Bimekizumab gegenüber Placebo: Die Änderung des MW zu Baseline betrug für den Bimekizumab Q4W-Arm -11,7 und für den Bimekizumab Q2W-Arm -11,5, während die Änderung im Placebo-Arm bei -5,2 lag. Die MW zu Baseline waren in allen Armen vergleichbar.

Darüber hinaus konnte bis Woche 48 anhand des HiSQOL sowohl für Bimekizumab Q4W als auch Bimekizumab Q2W ein steigender und langanhaltender Behandlungseffekt in Form von einer verbesserten erkrankungsbezogenen Lebensqualität gezeigt werden (3).

BE HEARD II

Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Änderung des HiSQOL zu Baseline aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD II (RS)

Studienarm	N	Baseline	Woche X	Änderung zu Baseline
		MW (SE)	MW (SE)	MW (SE)
Änderung des HiSQOL zu Baseline				
<i>Woche 16</i>				
Bimekizumab Q4W	144	23,4 (1,1)	13,1 (1,0)	-10,3 (1,1)
Bimekizumab Q2W	291	24,3 (0,8)	13,3 (0,6)	-10,9 (0,7)
Placebo	74	27,0 (1,6)	21,2 (1,7)	-5,8 (1,3)
<p>Anmerkung: Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputationen (MCMC-Verfahren und monotoner Regression) imputiert. Patientinnen und Patienten mit zwischenzeitlich auftretendem Ereignis werden nach Auftreten des Ereignisses als fehlend gewertet und gemäß der Methode zur multiplen Imputation fehlender Daten imputiert.</p> <p>Anmerkung: Die Patientinnen und Patienten werden zu Beginn der Studie in einen der vier Behandlungsarme randomisiert, wobei die Behandlung nach der initialen Behandlungsphase in den Armen Placebo/Bimekizumab Q2W und Bimekizumab Q2W/Q4W zu Woche 16 gewechselt wird. Die Auswertung erfolgt gemäß der Randomisierung der Patientinnen und Patienten zu Baseline.</p> <p>Quelle: (4)</p>				

In der Studie BE HEARD II zeigte sich für die Änderung des HiSQOL zu Woche 16 im Vergleich zu Baseline ein Vorteil von Bimekizumab gegenüber Placebo: Die Änderung des MW zu Baseline betrug für den Bimekizumab Q4W-Arm -10,3 und für den Bimekizumab Q2W-Arm -10,9, während die Änderung im Placebo-Arm bei -5,8 lag. Die MW zu Baseline waren in allen Armen vergleichbar.

Darüber hinaus konnte bis Woche 48 anhand des HiSQOL sowohl für Bimekizumab Q4W als auch Bimekizumab Q2W ein steigender und langanhaltender Behandlungseffekt in Form von einer verbesserten erkrankungsbezogenen Lebensqualität gezeigt werden (4).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, siehe Abschnitt 4.2.5.3.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.3.3 Lebensqualität – Zusammenfassung der Ergebnisse

In den Studien BE HEARD I und BE HEARD II konnte für beide Bimekizumab-Dosierungen (Q2W und Q4W) ein signifikanter bzw. numerischer Vorteil in Bezug auf die Verbesserung der Lebensqualität zu Woche 16 (Abschnitt 4.3.1.3.1.3.1 und 4.3.1.3.1.3.2) sowie zu Woche 48 (Tabelle 4-87 und Tabelle 4-88) gezeigt werden:

- Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des DLQI
- Verbesserung der erkrankungsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des HiSQOL

Zusammenfassend verbessert die Behandlung mit Bimekizumab neben der klinischen Symptomatik auch die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten. Die reduzierte Krankheitslast steigert die Lebensqualität und ermöglicht den Patientinnen und Patienten mit HS damit eine aktive Teilnahme am sozialen Leben.

4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit

4.3.1.3.1.4.1 UE (Unerwünschte Ereignisse)

Zur Beurteilung der Verträglichkeit von Bimekizumab im Vergleich zu Placebo werden die UE im Folgenden unter den Abschnitten „Übersicht der UE“, „Detaildarstellung der UE“ und „UE von besonderem Interesse“ dargestellt.

Die „Übersicht der UE“ (Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1.1) beinhaltet:

- UE (Gesamt)
- SUE
- UE differenziert nach Schweregrad
- UE, die zum Studienabbruch führten
- UE, die zum Tod führten

Die „Detaildarstellung der UE“ (Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1.2) umfasst:

- UE mit $\geq 10\%$ Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm
- SUE mit $\geq 5\%$ Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm
- Schwere UE mit $\geq 5\%$ Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm
- UE, die zum Studienabbruch führten

Als „UE von besonderem Interesse“ (Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1.3) waren die folgenden Ereignisse definiert:

- Potenzielle Hy's Law Fälle
- Schwerwiegende Infektionen
- Pilzinfektionen
- Opportunistische Infektionen einschließlich Tuberkulose
- Malignitäten
- MACE
- Neutropenie
- Suizidgedanken und -verhalten
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
- Anaphylaktische Reaktionen

- Hypersensitivität
- Schwerwiegende Hypersensitivität
- Reaktionen an der Injektionsstelle
- Hepatotoxizität

Die UE von besonderem Interesse werden im Dossier unabhängig von der Ereignisrate dargestellt.

Alle Daten zu UE wurden auf Basis des SS erhoben. Alle Ergebnisse zu den UE werden im vorliegenden Dossier deskriptiv (n (%)) dargestellt.

4.3.1.3.1.4.1.1 Übersicht der UE

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-56: Operationalisierung der Endpunkte zur Übersicht der UE

Studie	Operationalisierung
BE HEARD I und BE HEARD II	<p><u>Erhebung</u></p> <p>In den Studien BE HEARD I und BE HEARD II wurden UE dokumentiert, die vor Studienbeginn nicht vorlagen oder die sich im Studienverlauf verschlechterten oder wieder auftraten. Alle Symptome, die in Verbindung mit der HS-Erkrankung stehen, wurden nur dann als UE betrachtet, wenn eine klinisch signifikante Verschlechterung vorlag. UE wurden von der Prüferärztin bzw. dem Prüferarzt erfasst, im eCRF dokumentiert und anschließend mittels MedDRA Version 19.0 in SOC, HLT, HLGT und PT kodiert. Die Erhebung der UE erfolgte über die gesamte Studiendauer (vom Unterschreiben der Einverständniserklärung bis Studienende), einschließlich jeglicher im Protokoll definierten Vor- und Nachbehandlungsphasen.</p> <p>Im Dossier werden die TEAE dargestellt. Diese sind definiert als solche UE, die mit oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation, einschließlich der 20-wöchigen SFU Periode, begonnen haben. Wenn es aufgrund unvollständiger Daten nicht möglich war, zu bestimmen, ob ein UE treatment-emergent war, wurde angenommen, dass es sich um ein TEAE handelte. Alle Ergebnisse zu den UE werden im vorliegenden Dossier deskriptiv (n (%)) dargestellt.</p> <p><i>UE (Gesamt)</i></p> <p>Ein UE ist definiert als jegliche ungünstige medizinische Gegebenheit (z. B. ein abnormaler Laborwert, Symptom oder Krankheitsbild), das nach der Verabreichung von mindestens einer Dosis der Studienmedikation bei einer Patientin bzw. einem Patienten auftritt. Dabei muss das UE nicht in kausalem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehen. Es wurden UE erfasst, die zum Zeitpunkt der initialen Studienvisite nicht vorlagen, sich seither verschlechtert haben oder wieder aufgetreten sind. HS-assoziierte Symptome wurden dann als UE dokumentiert, wenn sich ihre Ausprägung oder ihre Auftretshäufigkeit gegenüber der Baseline oder der Patientenhistorie klinisch relevant verschlechtert haben.</p> <p><i>SUE</i></p> <p>Ein SUE ist definiert als ein Ereignis, das tödlich oder lebensbedrohend ist, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt, eine kongenitale Anomalie bzw. ein Geburtsfehler ist, eine Hospitalisierung oder Verlängerung dieser erforderlich macht, oder ohne medizinische oder chirurgische Behandlung zu einem der vorher genannten Kriterien eines SUE führt. Eine aktive Tuberkulose wurde als SUE gemeldet.</p>

Studie	Operationalisierung				
	<p><i>UE differenziert nach Schweregrad</i></p> <p>Die Erhebung der UE differenziert nach Schweregrad erfolgte gemäß der Einteilung mild, moderat und schwer. Dabei wurden die UE nach Ermessen des Prüfarztes folgendermaßen beurteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mild: Die Patientin bzw. der Patient nimmt das UE wahr, es beeinträchtigt jedoch nicht die Aktivitäten des täglichen Lebens und löst nur minimale Beschwerden aus. • Moderat: Das UE löst ausreichende Beschwerden aus und beeinträchtigt die Aktivitäten des täglichen Lebens der Patientin bzw. des Patienten. • Schwer: Das UE verhindert es, Aktivitäten des täglichen Lebens nachzugehen. <p><i>UE, die zum Studienabbruch führten</i></p> <p>UE, die zum Studienabbruch führten, sind UE, aufgrund derer eine Patientin bzw. ein Patient nicht weiter an der Studie teilnahm.</p> <p><i>UE, die zum Tod führten</i></p> <p>Jegliche UE, die zum Tod einer Patientin bzw. eines Patienten führten.</p> <p><u>Analysen</u></p> <p>Für die Studien BE HEARD I und BE HEARD II werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE (Gesamt) zu Woche 16 • SUE zu Woche 16 • UE differenziert nach Schweregrad (mild, moderat und schwer) zu Woche 16 • UE, die zum Studienabbruch führten zu Woche 16 • UE, die zum Tod führten zu Woche 16 <p><u>Analyse-Set</u></p> <p>Die Auswertung der Endpunkte zu UE erfolgte auf Basis des SS.</p> <p><u>Statistische Methoden</u></p> <table border="1" data-bbox="355 1272 1385 1624"> <thead> <tr> <th data-bbox="355 1272 874 1323">Endpunkt</th> <th data-bbox="874 1272 1385 1323">Analyse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="355 1323 874 1624"> <ul style="list-style-type: none"> • UE (Gesamt) zu Woche 16 • SUE zu Woche 16 • UE differenziert nach Schweregrad (mild, moderat und schwer) zu Woche 16 • UE, die zum Studienabbruch führten zu Woche 16 • UE, die zum Tod führten zu Woche 16 </td> <td data-bbox="874 1323 1385 1624"> <p>Die Darstellung erfolgt deskriptiv mit der Angabe in n (%).</p> <p>Fehlende Werte wurden gemäß der Studienunterlagen der Studien BE HEARD I (3, 18, 20) und BE HEARD II (4, 19, 21) imputiert.</p> </td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Analyse	<ul style="list-style-type: none"> • UE (Gesamt) zu Woche 16 • SUE zu Woche 16 • UE differenziert nach Schweregrad (mild, moderat und schwer) zu Woche 16 • UE, die zum Studienabbruch führten zu Woche 16 • UE, die zum Tod führten zu Woche 16 	<p>Die Darstellung erfolgt deskriptiv mit der Angabe in n (%).</p> <p>Fehlende Werte wurden gemäß der Studienunterlagen der Studien BE HEARD I (3, 18, 20) und BE HEARD II (4, 19, 21) imputiert.</p>
Endpunkt	Analyse				
<ul style="list-style-type: none"> • UE (Gesamt) zu Woche 16 • SUE zu Woche 16 • UE differenziert nach Schweregrad (mild, moderat und schwer) zu Woche 16 • UE, die zum Studienabbruch führten zu Woche 16 • UE, die zum Tod führten zu Woche 16 	<p>Die Darstellung erfolgt deskriptiv mit der Angabe in n (%).</p> <p>Fehlende Werte wurden gemäß der Studienunterlagen der Studien BE HEARD I (3, 18, 20) und BE HEARD II (4, 19, 21) imputiert.</p>				

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Übersicht der UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Übersicht der UE für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

BE HEARD I

Tabelle 4-58: Ergebnisse zur Übersicht der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD I (SS)

Übersicht der UE	Bimekizumab Q4W N = 143 n (%)	Bimekizumab Q2W N = 286 n (%)	Placebo N = 72 n (%)
<i>Woche 16</i>			
UE (Gesamt)	94 (65,7)	192 (67,1)	48 (66,7)
SUE	4 (2,8)	6 (2,1)	0
UE differenziert nach Schweregrad - Milde UE ^a	56 (39,2)	126 (44,1)	28 (38,9)
UE differenziert nach Schweregrad - Moderate UE ^a	35 (24,5)	58 (20,3)	20 (27,8)
UE differenziert nach Schweregrad - Schwere UE ^a	3 (2,1)	8 (2,8)	0
UE, die zum Studienabbruch führten	6 (4,2)	10 (3,5)	1 (1,4)
UE, die zum Tod führten	0	0	0

	Bimekizumab Q4W N = 143 n (%)	Bimekizumab Q2W N = 286 n (%)	Placebo N = 72 n (%)
Übersicht der UE			
<p>a: Jede Patientin und jeder Patient wird innerhalb einer SOC/eines PT nur einmal mit dem jeweils höchsten Schweregrad gezählt.</p> <p>Anmerkung: n = Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mindestens ein UE in dieser Kategorie gemeldet haben.</p> <p>Anmerkung: Die Patientinnen und Patienten werden zu Beginn der Studie in einen der vier Behandlungsarme randomisiert, wobei die Behandlung nach der initialen Behandlungsphase in den Armen Placebo/Bimekizumab Q2W und Bimekizumab Q2W/Q4W zu Woche 16 gewechselt wird. Die Auswertung erfolgt gemäß der Randomisierung der Patientinnen und Patienten zu Baseline.</p> <p>Anmerkung: Der dargestellte Bimekizumab Q2W Arm zu Woche 16 umfasst die Patientinnen und Patienten des Bimekizumab Q2W/Q2W und die des Bimekizumab Q2W/Q4W Arms.</p> <p>Quelle: (3)</p>			

Bis Woche 16 zeigten sich in der Studie BE HEARD I für das Auftreten der in Tabelle 4-58 genannten UE vergleichbare Ereignisraten zwischen den Behandlungsgruppen.

UE (Gesamt)

In der Studie BE HEARD I traten bis Woche 16 unter Bimekizumab Q4W bei 65,7 %, unter Bimekizumab Q2W bei 67,1 % und im Placebo-Arm bei 66,7 % der Patientinnen und Patienten UE auf.

SUE

In der Studie BE HEARD I traten bis Woche 16 unter Bimekizumab Q4W bei 2,8 %, unter Bimekizumab Q2W bei 2,1 % und im Placebo-Arm keine SUE bei den Patientinnen und Patienten auf.

UE differenziert nach Schweregrad

In der Studie BE HEARD I traten unter Bimekizumab Q4W bei 39,2 %, unter Bimekizumab Q2W bei 44,1 % und im Placebo-Arm bei 38,9 % der Patientinnen und Patienten milde UE und bei 24,5 % bzw. 20,3 % bzw. 27,8 % moderate UE auf. Schwere UE traten unter Bimekizumab Q4W bei 2,1 %, unter Bimekizumab Q2W bei 2,8 % und im Placebo-Arm bei keiner bzw. keinem der Patientinnen und Patienten auf.

UE, die zum Studienabbruch führten

In der Studie BE HEARD I traten bis Woche 16 unter Bimekizumab Q4W bei 4,2 %, unter Bimekizumab Q2W bei 3,5 % und im Placebo-Arm bei 1,4 % der Patientinnen und Patienten UE, die zum Studienabbruch führten, auf.

UE, die zum Tod führten

In der Studie BE HEARD I traten bis Woche 16 in allen Studienarmen keine UE, die zum Tod führten, auf.

BE HEARD II

Tabelle 4-59: Ergebnisse zur Übersicht der UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD II (RS)

Übersicht der UE	Bimekizumab Q4W N = 142 n (%)	Bimekizumab Q2W N = 290 n (%)	Placebo N = 74 n (%)
<i>Woche 16</i>			
UE (Gesamt)	73 (51,4)	187 (64,5)	42 (56,8)
SUE	3 (2,1)	9 (3,1)	0
UE differenziert nach Schweregrad - Milde UE ^a	37 (26,1)	106 (36,6)	26 (35,1)
UE differenziert nach Schweregrad - Moderate UE ^a	31 (21,8)	69 (23,8)	14 (18,9)
UE differenziert nach Schweregrad - Schwere UE ^a	5 (3,5)	12 (4,1)	2 (2,7)
UE, die zum Studienabbruch führten	3 (2,1)	12 (4,1)	0
UE, die zum Tod führten	0	0	0
<p>a: Jede Patientin und jeder Patient wird innerhalb einer SOC/eines PT nur einmal mit dem jeweils höchsten Schweregrad gezählt.</p> <p>Anmerkung: n = Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mindestens ein UE in dieser Kategorie gemeldet haben.</p> <p>Anmerkung: Die Patientinnen und Patienten werden zu Beginn der Studie in einen der vier Behandlungsarme randomisiert, wobei die Behandlung nach der initialen Behandlungsphase in den Armen Placebo/Bimekizumab Q2W und Bimekizumab Q2W/Q4W zu Woche 16 gewechselt wird. Die Auswertung erfolgt gemäß der Randomisierung der Patientinnen und Patienten zu Baseline.</p> <p>Anmerkung: Der dargestellte Bimekizumab Q2W Arm zu Woche 16 umfasst die Patientinnen und Patienten des Bimekizumab Q2W/Q2W und die des Bimekizumab Q2W/Q4W Arms.</p> <p>Quelle: (4)</p>			

Bis Woche 16 zeigten sich in der Studie BE HEARD II für das Auftreten der in Tabelle 4-59 genannten UE vergleichbare Ereignisraten zwischen den Behandlungsgruppen.

UE (Gesamt)

In der Studie BE HEARD II traten bis Woche 16 unter Bimekizumab Q4W bei 51,4 %, unter Bimekizumab Q2W bei 64,5 % und im Placebo-Arm bei 56,8 % der Patientinnen und Patienten UE auf.

SUE

In der Studie BE HEARD II traten bis Woche 16 unter Bimekizumab Q4W bei 2,1 %, unter Bimekizumab Q2W bei 3,1 % und im Placebo-Arm keine SUE bei den Patientinnen und Patienten auf.

UE differenziert nach Schweregrad

In der Studie BE HEARD II traten unter Bimekizumab Q4W bei 26,1 %, unter Bimekizumab Q2W bei 36,6 % und im Placebo-Arm bei 35,1 % der Patientinnen und Patienten milde UE und bei 21,8 % bzw. 23,8 % bzw. 18,9 % moderte UE auf. Schwere UE traten unter Bimekizumab Q4W bei 3,5 %, unter Bimekizumab Q2W bei 4,1 % und im Placebo-Arm bei 2,7 % der Patientinnen und Patienten auf.

UE, die zum Studienabbruch führten

In der Studie BE HEARD II traten bis Woche 16 unter Bimekizumab Q4W bei 2,1 %, unter Bimekizumab Q2W bei 4,1 % und im Placebo-Arm bei keiner bzw. keinem der Patientinnen und Patienten UE, die zum Studienabbruch führten, auf.

UE, die zum Tod führten

In der Studie BE HEARD II traten bis Woche 16 in allen Studienarmen keine UE, die zum Tod führten, auf.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, siehe Abschnitt 4.2.5.3.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.4.1.2 Detaildarstellung der UE

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-60: Operationalisierung der Endpunkte zur Detaildarstellung der UE

Studie	Operationalisierung
BE HEARD I und BE HEARD II	<p><u>Erhebung</u></p> <p>In den Studien BE HEARD I und BE HEARD II wurden UE dokumentiert, die vor Studienbeginn nicht vorlagen oder die sich im Studienverlauf verschlechterten oder wieder auftraten. Alle Symptome, die in Verbindung mit der HS-Erkrankung stehen, wurden nur dann als UE betrachtet, wenn eine klinisch signifikante Verschlechterung vorlag. UE wurden von der Prüferin bzw. dem Prüfer erfasst, im eCRF dokumentiert und anschließend mittels MedDRA Version 19.0 in SOC, HLT, HLTG und PT kodiert. Die Erhebung der UE erfolgte über die gesamte Studiendauer (vom Unterschreiben der Einverständniserklärung bis Studienende), einschließlich jeglicher im Protokoll definierten Vor- und Nachbehandlungsphasen.</p> <p>Im Dossier werden die TEAE dargestellt. Diese sind definiert als solche UE, die mit oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation, einschließlich der 20-wöchigen SFU Periode, begonnen haben. Wenn es aufgrund unvollständiger Daten nicht möglich war, zu bestimmen, ob ein UE treatment-emergent war, wurde angenommen, dass es sich um ein TEAE handelte. Alle Ergebnisse zu den UE werden im vorliegenden Dossier deskriptiv (n (%)) dargestellt.</p> <p><i>UE (Gesamt)</i></p> <p>Ein UE ist definiert als jegliche ungünstige medizinische Gegebenheit (z. B. ein abnormaler Laborwert, Symptom oder Krankheitsbild), das nach der Verabreichung von mindestens einer Dosis der Studienmedikation bei einer Patientin bzw. einem Patienten auftritt. Dabei muss das UE nicht in kausalem Zusammenhang mit dem Prüfpräparat stehen. Es wurden UE erfasst, die zum Zeitpunkt der initialen Studienvisite nicht vorlagen, sich seither verschlechtert haben oder wieder aufgetreten sind. HS-assoziierte Symptome wurden dann als UE dokumentiert, wenn sich ihre Ausprägung oder ihre Auftretshäufigkeit gegenüber der Baseline oder der Patientenhistorie klinisch relevant verschlechtert haben.</p> <p><i>SUE</i></p> <p>Ein SUE ist definiert als ein Ereignis, das tödlich oder lebensbedrohend ist, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt, eine kongenitale Anomalie bzw. ein Geburtsfehler ist, eine Hospitalisierung oder Verlängerung dieser erforderlich macht, oder ohne medizinische oder chirurgische Behandlung zu einem der vorher genannten Kriterien eines SUE führt. Eine aktive Tuberkulose wurde als SUE gemeldet.</p> <p><i>Schwere UE</i></p> <p>Das UE verhindert es, Aktivitäten des täglichen Lebens nachzugehen.</p> <p><u>Analysen</u></p> <p>Für die Studien BE HEARD I und BE HEARD II werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm zu Woche 16 • SUE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm zu Woche 16 • Schwere UE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm zu Woche 16 • UE, die zum Studienabbruch führten zu Woche 16 <p><u>Analyse-Set</u></p> <p>Die Auswertung der Endpunkte zum UE erfolgte auf Basis des SS.</p>

Studie	Operationalisierung	
	<u>Statistische Methoden</u>	
	Endpunkt	Analyse
	<ul style="list-style-type: none"> • UE mit $\geq 10\%$ Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm zu Woche 16 • SUE mit $\geq 5\%$ Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm zu Woche 16 • Schwere UE mit $\geq 5\%$ Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm zu Woche 16 • UE, die zum Studienabbruch führten zu Woche 16 	<p>Die Darstellung erfolgt deskriptiv mit der Angabe in n (%).</p> <p>Fehlende Werte wurden gemäß der Studienunterlagen der Studien BE HEARD I (3, 18, 20) und BE HEARD II (4, 19, 21) imputiert.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zur Detaildarstellung der UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt *Detaildarstellung der UE* für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

BE HEARD I

UE mit $\geq 10\%$ Inzidenz

Tabelle 4-62: Ergebnisse zu UE mit $\geq 10\%$ Inzidenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD I (SS)

SOC <i>PT</i>	Bimekizumab Q4W N = 143 n (%)	Bimekizumab Q2W N = 286 n (%)	Placebo N = 72 n (%)
<i>Woche 16</i>			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	25 (17,5)	49 (17,1)	9 (12,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	19 (13,3)	39 (13,6)	8 (11,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	52 (36,4)	98 (34,3)	18 (25,0)
Untersuchungen (SOC)	17 (11,9)	22 (7,7)	12 (16,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC)	6 (4,2)	23 (8,0)	12 (16,7)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	15 (10,5)	32 (11,2)	4 (5,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	34 (23,8)	66 (23,1)	18 (25,0)
<i>Hidradenitis (PT)</i>	12 (8,4)	19 (6,6)	10 (13,9)
Anmerkung: n = Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mindestens ein UE innerhalb einer SOC oder eines PT gemeldet haben.			
Anmerkung: Die Patientinnen und Patienten werden zu Beginn der Studie in einen der vier Behandlungsarme randomisiert, wobei die Behandlung nach der initialen Behandlungsphase in den Armen Placebo/Bimekizumab Q2W und Bimekizumab Q2W/Q4W zu Woche 16 gewechselt wird. Die Auswertung erfolgt gemäß der Randomisierung der Patientinnen und Patienten zu Baseline.			
Anmerkung: Der dargestellte Bimekizumab Q2W Arm zu Woche 16 umfasst die Patientinnen und Patienten des Bimekizumab Q2W/Q2W und die des Bimekizumab Q2W/Q4W Arms.			
Quelle: (3)			

In der Studie BE HEARD I sind die in Tabelle 4-62 aufgeführten UE mit $\geq 10\%$ Inzidenz nach SOC und PT in allen Behandlungsarmen etwa gleich häufig bis Woche 16 aufgetreten. Patientinnen und Patienten waren sowohl unter Bimekizumab Q4W (36,4 %), Bimekizumab Q2W (34,3 %) als auch im Placebo-Arm (25,0 %) am häufigsten von UE betroffen, die sich der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zuordnen ließen.

SUE mit $\geq 5\%$ Inzidenz

Tabelle 4-63: Ergebnisse zu SUE mit $\geq 5\%$ Inzidenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD I (SS)

SOC PT	Bimekizumab Q4W N = 143 n (%)	Bimekizumab Q2W N = 286 n (%)	Placebo N = 72 n (%)
<i>Woche 16</i>			
Nicht zutreffend.			
Quelle: (3)			

In der Studie BE HEARD I sind in allen Behandlungsgruppen bis Woche 16 keine SUE mit $\geq 5\%$ Inzidenz aufgetreten.

Schwere UE mit $\geq 5\%$ Inzidenz

Tabelle 4-64: Ergebnisse zu schweren UE mit $\geq 5\%$ Inzidenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD I (SS)

SOC PT	Bimekizumab Q4W N = 143 n (%)	Bimekizumab Q2W N = 286 n (%)	Placebo N = 72 n (%)
<i>Woche 16</i>			
Nicht zutreffend.			
Quelle: (3)			

In der Studie BE HEARD I sind in allen Behandlungsgruppen bis Woche 16 keine schweren UE mit $\geq 5\%$ Inzidenz aufgetreten.

UE, die zum Studienabbruch führten

Tabelle 4-65: Ergebnisse zu UE, die zum Studienabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD I (SS)

SOC PT	Bimekizumab Q4W N = 143 n (%)	Bimekizumab Q2W N = 286 n (%)	Placebo N = 72 n (%)
<i>Woche 16</i>			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)			
<i>Diarrhö (PT)</i>	1 (0,7)	2 (0,7)	1 (1,4)
<i>Schmerzen Oberbauch (PT)</i>	0	1 (0,3)	0
<i>Schmerzen Oberbauch (PT)</i>	1 (0,7)	0	0
<i>Übelkeit (PT)</i>	0	0	1 (1,4)
<i>Raumforderung in der Speicheldrüse (PT)</i>	0	1 (0,3)	0

SOC <i>PT</i>	Bimekizumab Q4W N = 143 n (%)	Bimekizumab Q2W N = 286 n (%)	Placebo N = 72 n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	0	1 (0,3)	1 (1,4)
<i>Ermüdung (PT)</i>	0	0	1 (1,4)
<i>Erythem an der Injektionsstelle (PT)</i>	0	1 (0,3)	0
Leber- und Gallenerkrankung (SOC)	0	1 (0,3)	0
<i>Arzneimittelbedingter Leberschaden (PT)</i>	0	1 (0,3)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	2 (1,4)	3 (1,0)	0
<i>Orale Candidose (PT)</i>	0	2 (0,7)	0
<i>Candidose der Geschlechtsorgane (PT)</i>	0	1 (0,3)	0
<i>Candidose des Ösophagus (PT)</i>	0	1 (0,3)	0
<i>Vulvovaginale Candidose (PT)</i>	1 (0,7)	0	0
<i>Nasopharyngitis (PT)</i>	1 (0,7)	0	0
<i>Sinusitis (PT)</i>	1 (0,7)	0	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	0	1 (0,3)	0
<i>Arthralgie (PT)</i>	0	1 (0,3)	0
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen (SOC)	0	1 (0,3)	0
<i>Schwangerschaft unter Kontrazeption (PT)</i>	0	1 (0,3)	0
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	2 (1,4)	0	0
<i>Depression (PT)</i>	1 (0,7)	0	0
<i>Suizidgedanken (PT)</i>	1 (0,7)	0	0
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (SOC)	0	1 (0,3)	0
<i>Vulvovaginaler Pruritus (PT)</i>	0	1 (0,3)	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	1 (0,7)	1 (0,3)	0
<i>Hidradenitis (PT)</i>	1 (0,7)	0	0
<i>Psoriasis (PT)</i>	0	1 (0,3)	0

SOC PT	Bimekizumab Q4W N = 143 n (%)	Bimekizumab Q2W N = 286 n (%)	Placebo N = 72 n (%)
Anmerkung: n = Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mindestens ein UE innerhalb einer SOC oder eines PT gemeldet haben.			
Anmerkung: Die Patientinnen und Patienten werden zu Beginn der Studie in einen der vier Behandlungsarme randomisiert, wobei die Behandlung nach der initialen Behandlungsphase in den Armen Placebo/Bimekizumab Q2W und Bimekizumab Q2W/Q4W zu Woche 16 gewechselt wird. Die Auswertung erfolgt gemäß der Randomisierung der Patientinnen und Patienten zu Baseline.			
Anmerkung: Der dargestellte Bimekizumab Q2W Arm zu Woche 16 umfasst die Patientinnen und Patienten des Bimekizumab Q2W/Q2W und die des Bimekizumab Q2W/Q4W Arms.			
Quelle: (3)			

In der Studie BE HEARD I haben bis Woche 16 unter Bimekizumab Q4W sechs der 143 Patientinnen und Patienten, unter Bimekizumab Q2W zehn der 286 Patientinnen und Patienten und im Placebo-Arm eine bzw. einer der 72 Patientinnen und Patienten die Studie aufgrund von UE abgebrochen (Tabelle 4-58). Jeweils eine Patientin bzw. ein Patient aus dem Bimekizumab Q4W-Arm hat die Studie aufgrund von „Schmerzen Oberbauch“, „Vulvovaginale Candidose“, „Depression“, „Suizidgedanken“ bzw. „Hidradenitis“ verlassen. Zudem hat eine Patientin bzw. ein Patient im Bimekizumab Q4W-Arm die Studie aufgrund von zwei Abbruchgründen („Nasopharyngitis“ und „Sinusitis“) verlassen. Im Bimekizumab Q2W-Arm haben Patientinnen und Patienten aufgrund von „Diarrhö“, „Raumforderung in der Speicheldrüse“, „Erythem an der Injektionsstelle“, „Arzneimittelbedingter Leberschaden“, „Orale Candidose“, „Schwangerschaft unter Kontrazeption“, „Vulvovaginaler Pruritus“ bzw. „Psoriasis“ verlassen. Zudem haben zwei Patientinnen bzw. Patienten im Bimekizumab Q2W-Arm die Studie aufgrund von zwei Abbruchgründen („Orale Candidose“ und „Arthralgie“ bzw. „Candidose der Geschlechtsorgane“ und „Candidose des Ösophagus“) verlassen. Eine Patientin bzw. ein Patient im Placebo-Arm hat die Studie aufgrund von „Übelkeit“ und „Ermüdung“ abgebrochen.

BE HEARD II

UE mit ≥ 10 % Inzidenz

Tabelle 4-66: Ergebnisse zu UE mit ≥ 10 % Inzidenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD II (SS)

SOC PT	Bimekizumab Q4W N = 142 n (%)	Bimekizumab Q2W N = 290 n (%)	Placebo N = 74 n (%)
<i>Woche 16</i>			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	14 (9,9)	53 (18,3)	11 (14,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	19 (13,4)	50 (17,2)	5 (6,8)

SOC <i>PT</i>	Bimekizumab Q4W N = 142 n (%)	Bimekizumab Q2W N = 290 n (%)	Placebo N = 74 n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	39 (27,5)	95 (32,8)	12 (16,2)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	10 (7,0)	22 (7,6)	9 (12,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	31 (21,8)	82 (28,3)	8 (10,8)
Anmerkung: n = Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mindestens ein UE innerhalb einer SOC oder eines PT gemeldet haben.			
Anmerkung: Die Patientinnen und Patienten werden zu Beginn der Studie in einen der vier Behandlungsarme randomisiert, wobei die Behandlung nach der initialen Behandlungsphase in den Armen Placebo/Bimekizumab Q2W und Bimekizumab Q2W/Q4W zu Woche 16 gewechselt wird. Die Auswertung erfolgt gemäß der Randomisierung der Patientinnen und Patienten zu Baseline.			
Anmerkung: Der dargestellte Bimekizumab Q2W Arm zu Woche 16 umfasst die Patientinnen und Patienten des Bimekizumab Q2W/Q2W und die des Bimekizumab Q2W/Q4W Arms.			
Quelle: (4)			

In der Studie BE HEARD II sind die in Tabelle 4-66 aufgeführten UE mit $\geq 10\%$ Inzidenz für „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ in allen Behandlungsarmen bis Woche 16 etwa gleich häufig aufgetreten. In beiden Bimekizumab-Armen war der Anteil an „Allgemeinen Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Infektionen und parasitären Erkrankungen“ und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ etwas höher als im Placebo-Arm. Patientinnen und Patienten waren sowohl unter Bimekizumab Q4W (27,5 %), Bimekizumab Q2W (32,8 %) als auch im Placebo-Arm (16,2 %) am häufigsten von UE betroffen, die sich der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zuordnen ließen.

SUE mit $\geq 5\%$ Inzidenz

Tabelle 4-67: Ergebnisse zu SUE mit $\geq 5\%$ Inzidenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD II (SS)

SOC <i>PT</i>	Bimekizumab Q4W N = 142 n (%)	Bimekizumab Q2W N = 290 n (%)	Placebo N = 74 n (%)
<i>Woche 16</i>			
Nicht zutreffend.			
Quelle: (4)			

In der Studie BE HEARD II sind in allen Behandlungsgruppen bis Woche 16 keine SUE mit $\geq 5\%$ Inzidenz aufgetreten.

Schwere UE mit ≥ 5 % Inzidenz

Tabelle 4-68: Ergebnisse zu schweren UE mit ≥ 5 % Inzidenz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD II (SS)

SOC <i>PT</i>	Bimekizumab Q4W N = 142 n (%)	Bimekizumab Q2W N = 290 n (%)	Placebo N = 74 n (%)
<i>Woche 16</i>			
Nicht zutreffend.			
Quelle: (4)			

In der Studie BE HEARD II sind in allen Behandlungsgruppen bis Woche 16 keine schwere UE mit ≥ 5 % Inzidenz aufgetreten.

UE, die zum Studienabbruch führten

Tabelle 4-69: Ergebnisse zu UE, die zum Studienabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD II (SS)

SOC <i>PT</i>	Bimekizumab Q4W N = 142 n (%)	Bimekizumab Q2W N = 290 n (%)	Placebo N = 74 n (%)
<i>Woche 16</i>			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)	1 (0,7)	4 (1,4)	0
<i>Mikroskopische Kolitis (PT)</i>	1 (0,7)	0	0
<i>Colitis ulcerosa (PT)</i>	0	1 (0,3)	0
<i>Diarrhö (PT)</i>	0	1 (0,3)	0
<i>Gastroösophageale Refluxerkrankung (PT)</i>	0	1 (0,3)	0
<i>Abdominale Beschwerden (PT)</i>	0	1 (0,3)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	0	2 (0,7)	0
<i>Follikulitis (PT)</i>	0	1 (0,3)	0
<i>Nasopharyngitis (PT)</i>	0	1 (0,3)	0
Untersuchungen (SOC)	2 (1,4)	2 (0,7)	0
<i>Alaninaminotransferase erhöht (PT)</i>	1 (0,7)	0	0
<i>Aspartataminotransferase erhöht (PT)</i>	1 (0,7)	0	0
<i>Psychiatrische Beurteilung anomal (PT)</i>	1 (0,7)	2 (0,7)	0
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC)	0	1 (0,3)	0
<i>Brustkrebs (PT)</i>	0	1 (0,3)	0

SOC <i>PT</i>	Bimekizumab Q4W N = 142 n (%)	Bimekizumab Q2W N = 290 n (%)	Placebo N = 74 n (%)
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	0	1 (0,3)	0
<i>Migräne (PT)</i>	0	1 (0,3)	0
Psychiatrische Erkrankungen (SOC)	1 (0,7)	1 (0,3)	0
<i>Anpassungsstörung (PT)</i>	0	1 (0,3)	0
<i>Alkoholmissbrauch (PT)</i>	1 (0,7)	0	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)	0	5 (1,7)	0
<i>Hidradenitis (PT)</i>	0	3 (1,0)	0
<i>Nächtliche Schweißausbrüche (PT)</i>	0	1 (0,3)	0
<i>Hautschmerzen (PT)</i>	0	1 (0,3)	0
Gefäßerkrankungen (SOC)	0	1 (0,3)	0
<i>Hitzewallung (PT)</i>	0	1 (0,3)	0
Anmerkung: n = Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mindestens ein UE innerhalb einer SOC oder eines PT gemeldet haben.			
Anmerkung: Die Patientinnen und Patienten werden zu Beginn der Studie in einen der vier Behandlungsarme randomisiert, wobei die Behandlung nach der initialen Behandlungsphase in den Armen Placebo/Bimekizumab Q2W und Bimekizumab Q2W/Q4W zu Woche 16 gewechselt wird. Die Auswertung erfolgt gemäß der Randomisierung der Patientinnen und Patienten zu Baseline.			
Anmerkung: Der dargestellte Bimekizumab Q2W Arm zu Woche 16 umfasst die Patientinnen und Patienten des Bimekizumab Q2W/Q2W und die des Bimekizumab Q2W/Q4W Arms.			
Quelle: (4)			

In der Studie BE HEARD II haben bis Woche 16 unter Bimekizumab Q4W drei der 142 Patientinnen und Patienten, unter Bimekizumab Q2W zwölf der 290 Patientinnen und Patienten und im Placebo-Arm keine Patientin bzw. kein Patient die Studie aufgrund von UE abgebrochen (Tabelle 4-59). Jeweils eine Patientin bzw. ein Patient aus dem Bimekizumab Q4W-Arm hat die Studie aufgrund von „Mikroskopische Kolitis“ bzw. „Psychiatrische Beurteilung anomal“ verlassen. Zudem hat eine Patientin bzw. ein Patient im Bimekizumab Q4W-Arm die Studie aufgrund von drei Abbruchgründen („Alaninaminotransferase erhöht“, „Aspartataminotransferase erhöht“ und „Alkoholmissbrauch“) verlassen. Im Bimekizumab Q2W-Arm hat jeweils eine Patientin bzw. ein Patient aufgrund von „Colitis ulcerosa“, „Gastroösophageale Refluxerkrankung“, „Abdominale Beschwerden“, „Follikulitis“, „Brustkrebs“ bzw. „Hautschmerzen“ und jeweils zwei Patientinnen bzw. Patienten aufgrund von „Psychiatrische Beurteilung anomal“ bzw. „Hidradenitis“ abgebrochen. Eine Patientin bzw. ein Patient im Bimekizumab Q2W-Arm hat die Studie aufgrund von drei Abbruchgründen („Diarrhö“, „Anpassungsstörung“ und „Hidradenitis“) verlassen. Zudem hat eine Patientin bzw. ein Patient im Bimekizumab Q2W-Arm die Studie aufgrund von vier Abbruchgründen („Nasopharyngitis“, „Migräne“, „Nächtliche Schweißausbrüche“ und „Hitzewallung“) verlassen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, siehe Abschnitt 4.2.5.3.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.4.1.3 UE von besonderem Interesse

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-70: Operationalisierung der Endpunkte zu UE von besonderem Interesse

Studie	Operationalisierung
BE HEARD I und BE HEARD II	<p><u>Erhebung</u></p> <p>In den Studien BE HEARD I und BE HEARD II wurden UE dokumentiert, die vor Studienbeginn nicht vorlagen oder die sich im Studienverlauf verschlechterten oder wieder auftraten. Alle Symptome, die in Verbindung mit der HS-Erkrankung stehen, wurden nur dann als UE betrachtet, wenn eine klinisch signifikante Verschlechterung vorlag. UE wurden von der Prüferin bzw. dem Prüfer erfasst, im eCRF dokumentiert und anschließend mittels MedDRA Version 19.0 in SOC, HLT, HLTG und PT kodiert. Die Erhebung der UE erfolgte über die gesamte Studiendauer (vom Unterschreiben der Einverständniserklärung bis Studienende), einschließlich jeglicher im Protokoll definierten Vor- und Nachbehandlungsphasen.</p> <p>Im Dossier werden die TEAE dargestellt. Diese sind definiert als solche UE, die mit oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation, einschließlich der 20-wöchigen SFU Periode, begonnen haben. Wenn es aufgrund unvollständiger Daten nicht möglich war, zu bestimmen, ob ein UE treatment-emergent war, wurde angenommen, dass es sich um ein TEAE handelte. Alle Ergebnisse zu den UE werden im vorliegenden Dossier deskriptiv (n (%)) dargestellt.</p> <p><i>UE von besonderem Interesse</i></p> <p>Die Definition der UE von besonderem Interesse basiert auf den Erkenntnissen aus dem klinischen Studienprogramm von Bimekizumab, auf möglichen mit Immunmodulatoren in Verbindung stehenden Risiken sowie Erkenntnissen von anderen Medikamenten mit verwandtem Wirkmechanismus. Für potenzielle Hy's Law Fälle war eine Berichterstattung an die regulatorischen Behörden notwendig. Für alle anderen UE von besonderem Interesse war keine Berichterstattung notwendig, es wurden jedoch Maßnahmen für eine besondere Überwachung und zusätzliche Datenerfassung getroffen. UE von besonderem Interesse werden im Dossier unabhängig von der Ereignisrate dargestellt.</p> <p><u>Analysen</u></p> <p>Für die Studien BE HEARD I und BE HEARD II werden im vorliegenden Dossier folgende Analysen als Gesamtrate dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potenzielle Hy's Law Fälle zu Woche 16 • Schwerwiegende Infektionen zu Woche 16 • Pilzinfektionen zu Woche 16 • Opportunistische Infektionen einschließlich Tuberkulose zu Woche 16 • Malignitäten zu Woche 16 • MACE zu Woche 16 • Neutropenie zu Woche 16 • Suizidgedanken und -verhalten zu Woche 16 • Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen zu Woche 16 • Anaphylaktische Reaktionen zu Woche 16 • Hypersensitivität zu Woche 16 • Schwerwiegende Hypersensitivität zu Woche 16 • Reaktionen an der Injektionsstelle zu Woche 16 • Hepatotoxizität zu Woche 16 <p><u>Analyse-Set</u></p> <p>Die Auswertung der Endpunkte zu UE von besonderem Interesse erfolgte auf Basis des SS.</p>

Studie	Operationalisierung	
	<u>Statistische Methoden</u>	
	Endpunkt	Analyse
	<ul style="list-style-type: none"> • Potenzielle Hy's Law Fälle zu Woche 16 • Schwerwiegende Infektionen zu Woche 16 • Pilzinfektionen zu Woche 16 • Opportunistische Infektionen einschließlich Tuberkulose zu Woche 16 • Malignitäten zu Woche 16 • MACE zu Woche 16 • Neutropenie zu Woche 16 • Suizidgedanken und -verhalten zu Woche 16 • Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen zu Woche 16 • Anaphylaktische Reaktionen zu Woche 16 • Hypersensitivität zu Woche 16 • Schwerwiegende Hypersensitivität zu Woche 16 • Reaktionen an der Injektionsstelle zu Woche 16 • Hepatotoxizität zu Woche 16 	<p>Die Darstellung erfolgt deskriptiv mit der Angabe in n (%).</p> <p>Fehlende Werte wurden gemäß der Studienunterlagen der Studien BE HEARD I (3, 18, 20) und BE HEARD II (4, 19, 21) imputiert.</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkte zu UE von besonderem Interesse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

BE HEARD I

Tabelle 4-72: Ergebnisse zu UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD I (SS)

UE von besonderem Interesse	Bimekizumab Q4W N = 143 n (%)	Bimekizumab Q2W N = 286 n (%)	Placebo N = 72 n (%)
<i>Woche 16</i>			
Potenzielle Hy's Law Fälle	0	0	0
Schwerwiegende Infektionen	0	1 (0,3)	0
Pilzinfektionen	17 (11,9)	34 (11,9)	1 (1,4)
Opportunistische Infektionen einschließlich Tuberkulose	1 (0,7)	1 (0,3)	0
Malignitäten	0	0	0
MACE	0	0	0
Neutropenie	0	0	0
Suizidgedanken und -verhalten	1 (0,7)	0	1 (1,4)
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	3 (2,1)	2 (0,7)	0
Anaphylaktische Reaktionen	0	0	0
Hypersensitivität	12 (8,4)	30 (10,5)	4 (5,6)
Schwerwiegende Hypersensitivität	0	0	0
Reaktionen an der Injektionsstelle	5 (3,5)	14 (4,9)	1 (1,4)
Hepatotoxizität	2 (1,4)	8 (2,8)	4 (5,6)
Anmerkung: n = Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mindestens ein UE für das jeweilige UE von besonderem Interesse gemeldet haben.			
Anmerkung: Die Patientinnen und Patienten werden zu Beginn der Studie in einen der vier Behandlungsarme randomisiert, wobei die Behandlung nach der initialen Behandlungsphase in den Armen Placebo/Bimekizumab Q2W und Bimekizumab Q2W/Q4W zu Woche 16 gewechselt wird. Die Auswertung erfolgt gemäß der Randomisierung der Patientinnen und Patienten zu Baseline.			
Anmerkung: Der dargestellte Bimekizumab Q2W Arm zu Woche 16 umfasst die Patientinnen und Patienten des Bimekizumab Q2W/Q2W und die des Bimekizumab Q2W/Q4W Arms.			
Quelle: (3)			

In der Studie BE HEARD I sind in allen Behandlungsgruppen bis Woche 16 keine Potenziellen Hy's Law Fälle, Malignitäten, MACE, Neutropenie, anaphylaktische Reaktionen oder schwerwiegende Hypersensitivität aufgetreten.

Die bis Woche 16 aufgetretenen UE von besonderem Interesse (schwerwiegende Infektionen, opportunistische Infektionen einschließlich Tuberkulose, Suizidgedanken und -verhalten, chronisch entzündliche Darmerkrankungen und Hepatotoxizität) traten etwa gleich häufig in allen Behandlungsgruppen auf. Die UE von besonderem Interesse der Kategorien Pilzinfektionen, Hypersensitivität und Reaktionen an der Injektionsstelle traten in den Bimekizumab-Armen etwas häufiger als im Placebo-Arm auf, wobei alle aufgetretenen Ereignisse der Kategorien Pilzinfektionen und Reaktionen an der Injektionsstelle nicht schwer und nicht schwerwiegend waren. Für die Hypersensitivität wurde der Schweregrad nicht erhoben, aber alle aufgetretenen Ereignisse waren nicht schwerwiegend.

BE HEARD II

Tabelle 4-73: Ergebnisse zu UE von besonderem Interesse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie BE HEARD II (RS)

UE von besonderem Interesse	Bimekizumab Q4W N = 142 n (%)	Bimekizumab Q2W N = 290 n (%)	Placebo N = 74 n (%)
<i>Woche 16</i>			
Potenzielle Hy's Law Fälle	0	0	0
Schwerwiegende Infektionen	0	0	0
Pilzinfektionen	18 (12,7)	41 (14,1)	0
Opportunistische Infektionen einschließlich Tuberkulose	1 (0,7)	0	0
Malignitäten	0	1 (0,3)	0
MACE	0	0	0
Neutropenie	0	0	0
Suizidgedanken und -verhalten	0	1 (0,3)	0
Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	3 (2,1)	6 (2,1)	0
Anaphylaktische Reaktionen	0	0	0
Hypersensitivität	9 (6,3)	32 (11,0)	1 (1,4)
Schwerwiegende Hypersensitivität	0	0	0
Reaktionen an der Injektionsstelle	8 (5,6)	22 (7,6)	1 (1,4)
Hepatotoxizität	3 (2,1)	6 (2,1)	0
Anmerkung: n = Anzahl der Patientinnen und Patienten, die mindestens ein UE für das jeweilige UE von besonderem Interesse gemeldet haben.			
Anmerkung: Die Patientinnen und Patienten werden zu Beginn der Studie in einen der vier Behandlungsarme randomisiert, wobei die Behandlung nach der initialen Behandlungsphase in den Armen Placebo/Bimekizumab Q2W und Bimekizumab Q2W/Q4W zu Woche 16 gewechselt wird. Die Auswertung erfolgt gemäß der Randomisierung der Patientinnen und Patienten zu Baseline.			
Anmerkung: Der dargestellte Bimekizumab Q2W Arm zu Woche 16 umfasst die Patientinnen und Patienten des Bimekizumab Q2W/Q2W und die des Bimekizumab Q2W/Q4W Arms.			
Quelle: (4)			

In der Studie BE HEARD II sind in allen Behandlungsgruppen bis Woche 16 keine potenziellen Hy's Law Fälle, schwerwiegenden Infektionen, MACE, Neutropenie, anaphylaktische Reaktionen oder schwerwiegende Hypersensitivität aufgetreten.

Die bis Woche 16 aufgetretenen UE von besonderem Interesse (opportunistische Infektionen einschließlich Tuberkulose, Malignitäten, Suizidgedanken und -verhalten, chronisch entzündliche Darmerkrankungen und Hepatotoxizität) traten etwa gleich häufig in allen Behandlungsgruppen auf. Die UE von besonderem Interesse der Kategorien Pilzinfektionen, Hypersensitivität und Reaktionen an der Injektionsstelle traten in den Bimekizumab-Armen etwas häufiger als im Placebo-Arm auf, wobei alle aufgetretenen Ereignisse der Kategorien Pilzinfektionen und Reaktionen an der Injektionsstelle nicht schwer und nicht schwerwiegend waren. Für die Hypersensitivität wurde der Schweregrad nicht erhoben, aber alle aufgetretenen Ereignisse waren nicht schwerwiegend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend, siehe Abschnitt 4.2.5.3.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.4.2 UE (Unerwünschte Ereignisse) – Zusammenfassung der Ergebnisse

In den Studien BE HEARD I und BE HEARD II konnte für beide Bimekizumab-Dosierungen (Q2W und Q4W) ein gutes Verträglichkeitsprofil bis Woche 16 (Abschnitt 4.3.1.3.1.4) gezeigt werden, gekennzeichnet durch:

- Sehr wenige SUE, schwere UE und UE, die zum Studienabbruch führten
 - Keine SUE und schwere UE mit $\geq 5\%$ Inzidenz
 - Anteil an Patientinnen und Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führten, lag in allen Behandlungsarmen unter 5 %
- Keine UE, die zum Tod führten

Darüber hinaus konnte auch bis Woche 48 ein gutes Verträglichkeitsprofil für beide Bimekizumab-Dosierungen gezeigt werden. Bis Woche 48 trat in der Studie BE HEARD I ein UE auf, das zum Tod führte, welches dem PT „Stauungsinsuffizienz“ unter dem SOC „Herzkrankungen“ zuzuordnen ist und nicht auf die Verabreichung der Studienmedikation zurückzuführen war (Tabelle 4-87 und Tabelle 4-88) (3, 4).

Zusammenfassend weist Bimekizumab in den beiden Studien BE HEARD I und BE HEARD II ein gutes Verträglichkeitsprofil für die Indikation HS auf.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z. B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z. B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. post hoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z. B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder post hoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-74: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-75 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-75: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator- b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator- d>
Nicht zutreffend.						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend. Keine Studie hat die Einschlusskriterien des Anwendungsgebiets erfüllt. Die Studien BE HEARD I und BE HEARD II werden nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend. Keine Studie hat die Einschlusskriterien des Anwendungsgebiets erfüllt. Die Studien BE HEARD I und BE HEARD II werden nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-76: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-77: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-79: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-81: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-82: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-83: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-84: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-85: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-86: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die im vorliegenden Dossier ergänzend dargestellten RCT-Studien BE HEARD I und BE HEARD II entsprechen gemäß der VerFO des G-BA der Evidenzstufe Ib (13). Es erfolgt keine Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise, da keine geeigneten Studien vorlagen, um einen Zusatznutzen für Bimekizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT abzuleiten. Es werden die Ergebnisse der placebokontrollierten Zulassungsstudien BE HEARD I und BE HEARD II dargestellt, die den medizinischen Nutzen für Bimekizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet belegen.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Im Rahmen der systematischen Recherche in bibliografischen Datenbanken und in den Studienregistern konnte keine relevante Studie identifiziert werden, die die Ableitung eines Zusatznutzens basierend auf der vom G-BA festgelegten zVT erlaubt. Daher wird für Bimekizumab in der Indikation HS kein Zusatznutzen beansprucht.

Der medizinische Nutzen von Bimekizumab hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver mittelschwerer bis schwerer HS, die auf eine konventionelle systemische HS-Therapie unzureichend angesprochen haben, von der EMA festgestellt und bestätigt.

Im vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen der Therapie mit Bimekizumab im Vergleich zu Placebo in der Indikation HS auf Grundlage der beiden Zulassungsstudien BE HEARD I und BE HEARD II dargestellt.

Eine Therapie zur Heilung der HS gibt es nicht, sodass aufgrund des chronischen und progressiven Verlaufs der HS eine langfristige Therapie zur Symptomkontrolle notwendig ist. Eine frühzeitige Therapie ist wichtig, um schwere Verläufe und die ausgeprägte Narbenbildung sowie irreversible Gewebedestruktion zu vermeiden. Patientinnen und Patienten leiden unter starken Schmerzen und Beeinträchtigungen der körperlichen Funktionsfähigkeit, einhergehend mit einer erheblich verminderten Lebensqualität. Aufgrund der geringen Anzahl zugelassener Therapieoptionen bei HS wird in der deutschen S2k-Leitlinie eine Vielzahl von verschiedenen Therapien zur symptomatischen bzw. Off-Label-Behandlung empfohlen oder kann erwogen werden (2). Für diese Therapieoptionen liegt jedoch häufig nur eine geringe Evidenz vor und eine geeignete Dosierung sowie die Verträglichkeit und Wirksamkeit bei HS sind unzureichend untersucht. Insgesamt können die Therapieziele bei HS mit den verfügbaren Therapieoptionen oft nicht erreicht werden. Demzufolge besteht ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen zur Behandlung der HS.

Schnelle, effektive und langanhaltende Symptomkontrolle

Bimekizumab zeigt bei einem breiten Spektrum an Symptomen der HS eine schnelle, effektive und langanhaltende Symptomkontrolle, sodass die hohe Krankheitslast langfristig reduziert und die Lebensqualität nachhaltig verbessert werden.

Klinisch relevantes Ansprechen und Reduktion der Krankheitsaktivität

Bimekizumab wirkt bei einer Vielzahl von Symptomen der HS. In den Studien BE HEARD I und BE HEARD II erreichte etwa die Hälfte der Patientinnen und Patienten unter beiden Bimekizumab-Dosierungen (alle vier Wochen (Q4W) und alle zwei Wochen (Q2W)) eine klinisch bedeutsame Verbesserung bezüglich der Anzahl an Läsionen zu Woche 16, welche anhand des HiSCR₅₀ Ansprechens erhoben wurde. Etwa ein Drittel der Patientinnen und Patienten erreichte eine darüber hinausgehende Reduktion der Anzahl an Läsionen um 75 % (HiSCR₇₅ Ansprechen) (3, 4).

Im Verlauf der Studie erreichten viele der mit Bimekizumab behandelten Patientinnen und Patienten das Stadium keiner bzw. einer milden Erkrankung ($IHS4 \leq 3$ oder die Kategorien keine bzw. milde Erkrankung gemäß dem PGI-S-HS) (3, 4). Bei der Behandlung der HS stellt die Reduktion schwerer Verläufe ein wichtiges Therapieziel dar, welches unter Bimekizumab von einer Vielzahl der Patientinnen und Patienten erreicht wurde.

Vergleichbar gute Wirksamkeit bei Biologika-naiven und Biologika-erfahrenen Patientinnen und Patienten

Die gute Wirksamkeit von Bimekizumab war unabhängig davon, ob Patientinnen und Patienten mit HS bereits mit einem Biologikum vorbehandelt worden waren: Die klinisch bedeutsame Verbesserung der Anzahl der Läsionen (HiSCR₅₀ Ansprechen) unter Bimekizumab (Q4W und Q2W) konnte im Studienprogramm bei Biologika-naiven als auch Biologika-erfahrenen Patientinnen und Patienten gezeigt werden (3, 4). Somit stellt Bimekizumab auch eine neue, wirksame Therapieoption für Patientinnen und Patienten dar, die auf eine erste Biologika-Therapie unzureichend angesprochen haben und weiterhin unter einer hohen Krankheitslast leiden.

Schnelle Symptomkontrolle

Bimekizumab bewirkt eine schnelle und wirksame Symptomkontrolle bei HS. Im Studienprogramm konnte eine schnelle Reduktion der Anzahl der Läsionen gemessen anhand des HiSCR Ansprechens gezeigt werden. Bereits ab Woche 4 war das HiSCR₅₀ Ansprechen und das HiSCR₇₅ Ansprechen in den Studien BE HEARD I und BE HEARD II in beiden Bimekizumab-Armen (Q4W und Q2W) mindestens doppelt so hoch als unter Placebo. Auch bei den Patientinnen und Patienten, die zu Woche 16 von Placebo auf Bimekizumab Q2W umgestellt wurden, konnte ein schneller Anstieg des HiSCR₅₀ Ansprechens und des HiSCR₇₅ Ansprechens bis Woche 20 gezeigt werden (3, 4).

Darüber hinaus konnte bereits nach der ersten Dosis Bimekizumab zu Woche 2 eine Verbesserung der Symptome Geruchsbildung und Ausfluss und Nässen gemessen anhand des HSSDD nachgewiesen werden (3, 4).

Effektive Linderung des Leitsymptoms Hautschmerz und weiterer Symptome der HS

Neben der Reduktion der Anzahl der Läsionen konnte unter Bimekizumab auch eine effektive Linderung des Leitsymptoms Hautschmerz und weiterer Symptome der HS gezeigt werden. Im Verlauf der Studien BE HEARD I und BE HEARD II verbesserten sich unter der Behandlung mit Bimekizumab (Q4W und Q2W) auch die Symptome Schmerz, Geruchsbildung sowie Ausfluss und Nässen, die mittels des HSSDD erhoben wurden. Hinsichtlich der Schmerzen erreichte etwa ein Drittel der mit Bimekizumab behandelten Patientinnen und Patienten ein Hautschmerz Ansprechen zu Woche 16, was einer klinisch relevanten Schmerzreduktion entspricht. Zudem konnte für die Symptome Geruchsbildung und Ausfluss und Nässen eine stetig steigende Verbesserung im Vergleich zu Baseline zu Woche 16 gezeigt werden (3, 4).

Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Mit der effektiven Linderung der Leitsymptome der HS durch die Behandlung mit Bimekizumab geht auch eine deutlich gesteigerte Lebensqualität einher. So konnte unter beiden Bimekizumab-Dosierungen (Q4W und Q2W) eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität (gemessen anhand des DLQI) zu Woche 16 in den Studien BE HEARD I und BE HEARD II gezeigt werden. Auch die erkrankungsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des HS-spezifischen Lebensqualitäts-Fragebogens HiSQOL verbesserte sich unter Bimekizumab im Vergleich zu Placebo zu Woche 16 in beiden Studien (3, 4).

Zusammenfassend verbessert die Behandlung mit Bimekizumab die klinische Symptomatik und die Lebensqualität deutlich. Die geringere Beeinträchtigung des Alltags durch die Erkrankung reduziert die Krankheitslast und ermöglicht den Patientinnen und Patienten mit HS wieder eine aktive Teilnahme am sozialen Leben.

Langanhaltende Symptomkontrolle und gute Langzeitverträglichkeit

Unter der Therapie mit Bimekizumab zeigte sich in den Studien BE HEARD I und BE HEARD II ein robuster und langanhaltender Behandlungseffekt von mindestens 48 Wochen. Patientinnen und Patienten, die mit Bimekizumab behandelt wurden, zeigten nach Woche 16 eine anhaltende Verbesserung der Krankheitsschwere, Anzahl der Läsionen, Schmerzen, Geruchsbildung, Ausfluss und Nässen sowie der Lebensqualität (Tabelle 4-87 und Tabelle 4-88) (3-6).

Die Daten der Studien BE HEARD I und BE HEARD II bestätigen das gute Verträglichkeitsprofil von Bimekizumab (Abschnitt 4.3.1.3.1.4.1), welches bereits für die Indikationen Psoriasis, Psoriasis-Arthritis und axiale Spondyloarthritis gezeigt werden konnte (7-11). Das gute Verträglichkeitsprofil von Bimekizumab wird auch durch die 48 Wochen Daten der Studien BE HEARD I und BE HEARD II (Tabelle 4-87 und Tabelle 4-88) bestätigt (3, 4).

Tabelle 4-87: Langzeitdaten von Bimekizumab – Studie BE HEARD I

Endpunkt [Analyseset, Imputationsmethode]	Zeit- punkt	Placebo/ Bimekizumab 320 mg Q2W ^a	Bimekizumab 320 mg Q4W/Q4W ^a	Bimekizumab 320 mg Q2W/Q4W ^a	Bimekizumab 320 mg Q2W/Q2W ^a
Anzahl der Patientinnen und Patienten pro Analyseset, N					
RS ^b	-	72	144	146	143
MS ^c	-	65	125	129	129
AMS ^d	-	65	143	145	141
Klinisches Ansprechen/Krankheitsschwere, Responderrate (%) [95 %-KI]					
HiSCR ₅₀ Ansprechen [RS, MI]	Woche 48	31,7 [20,3; 43,1]	35,2 [26,6; 43,9]	40,2 [31,7; 48,7]	40,5 [31,8; 49,2]
HiSCR ₇₅ Ansprechen [RS, MI]	Woche 48	26,6 [15,9; 37,3]	28,6 [20,5; 36,7]	28,1 [20,2; 35,9]	31,0 [22,8; 39,1]
IHS4-55 Ansprechen [RS, MI]	Woche 48	53,2 [40,8; 65,6]	55,3 [48,9; 61,6]	59,3 [53,1; 65,5]	57,8 [51,4; 64,1]
Klinisches Ansprechen/Krankheitsschwere, MW (SE)					
IHS4 [RS, MI]	Baseline	30,8 (2,9)	37,7 (3,4)	36,6 (2,7)	33,5 (2,3)
	Woche 48	17,0 (4,3)	14,0 (1,8)	15,2 (1,8)	12,6 (1,4)
Patientenberichtete Krankheitssymptomatik, MW (SE)					
HSSQ ^e -Domäne Hautschmerz [MS, MI]	Baseline	6,0 (0,3)	6,3 (0,2)	5,8 (0,2)	6,0 (0,2)
	Woche 48	4,0 (0,7)	3,4 (0,4)	3,5 (0,3)	3,2 (0,3)
HSSQ ^e -Domäne Geruchsbildung [MS, MI]	Baseline	4,9 (0,4)	5,3 (0,3)	4,9 (0,3)	4,9 (0,3)
	Woche 48	3,9 (0,7)	3,7 (0,3)	3,1 (0,3)	2,9 (0,3)
HSSQ ^e -Domäne Juckreiz [MS, MI]	Baseline	5,4 (0,3)	5,5 (0,3)	4,9 (0,2)	5,2 (0,3)
	Woche 48	4,2 (0,6)	3,9 (0,4)	3,4 (0,3)	3,2 (0,3)
HSSQ ^e -Domäne Ausfluss und Nassen [MS, MI]	Baseline	5,2 (0,4)	5,6 (0,2)	5,3 (0,2)	5,4 (0,3)
	Woche 48	4,1 (0,6)	3,2 (0,4)	3,4 (0,3)	3,0 (0,3)
Lebensqualität, MW (SE)					
DLQI [RS, MI]	Baseline	12,5 (0,9)	12,8 (0,6)	11,0 (0,6)	11,8 (0,6)
	Woche 48	6,5 (1,1)	5,8 (0,6)	6,1 (0,6)	6,3 (0,6)
HiSQOL [RS, MI]	Baseline	26,0 (1,7)	28,2 (1,2)	24,4 (1,1)	25,6 (1,1)
	Woche 48	13,0 (2,0)	14,0 (1,4)	12,1 (1,2)	11,9 (1,2)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt [Analyseset, Imputationsmethode]	Zeit- punkt	Placebo/ Bimekizumab 320 mg Q2W ^a	Bimekizumab 320 mg Q4W/Q4W ^a	Bimekizumab 320 mg Q2W/Q4W ^a	Bimekizumab 320 mg Q2W/Q2W ^a
Verträglichkeit, n (%)					
UE (Gesamt) [AMS] ^f	Woche 48	60 (92,3)	122 (85,3)	124 (85,5)	126 (89,4)
SUE [AMS] ^f	Woche 48	6 (9,2)	13 (9,1)	8 (5,5)	13 (9,2)
Schwere UE [AMS] ^f	Woche 48	7 (10,8)	11 (7,7)	7 (4,8)	17 (12,1)
UE, die zum Studienabbruch führten [AMS] ^f	Woche 48	9 (13,8)	13 (9,1)	10 (6,9)	8 (5,7)
UE, die zum Tod führten [AMS] ^f	Woche 48	0	0	0	1 (0,7)
<p>a: Die Patientinnen und Patienten werden zu Beginn der Studie in einen der vier Behandlungsarme randomisiert, wobei die Behandlung nach der initialen Behandlungsphase in den Armen Placebo/Bimekizumab Q2W und Bimekizumab Q2W/Q4W zu Woche 16 gewechselt wird. Die Auswertung erfolgt gemäß der Randomisierung der Patientinnen und Patienten zu Baseline.</p> <p>b: Das RS schloss alle randomisierten Patientinnen und Patienten ein.</p> <p>c: Das MS schloss alle randomisierten Patientinnen und Patienten ein, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparates in der Erhaltungsperiode erhalten haben.</p> <p>d: Das AMS schloss alle randomisierten Patientinnen und Patienten ein, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparates erhalten haben. In den Studien BE HEARD I und BE HEARD II wurden alle Endpunkte zur Verträglichkeit, die Daten aus der initialen Behandlungsperiode und/oder der Erhaltungsperiode enthalten, basierend auf dem AMS ausgewertet.</p> <p>e: Das in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2.1 dargestellte HSSDD wurde in den Studien BE HEARD I und BE HEARD II ausschließlich in der initialen Behandlungsperiode bis Woche 16 erhoben. Daher wird für die Langzeitdaten der Hidradenitis Suppurativa Symptom Questionnaire (HSSQ) dargestellt, welcher die gleichen HS-Symptome berücksichtigt. Die Erhebung des HSSQ erfolgte zu Baseline und in der Erhaltungsperiode ab Woche 16. Beim HSSQ bewerten die Patientinnen und Patienten das Ausmaß ihrer Symptome Hautschmerz, Geruchsbildung, Juckreiz und Ausfluss und Nässen innerhalb der letzten sieben Tage auf einer NRS.</p> <p>f: Fehlende Werte wurden gemäß der Studienunterlagen der Studien BE HEARD I (3, 18, 20) und BE HEARD II (4, 19, 21) imputiert.</p> <p>Quelle: (3, 5)</p>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-88: Langzeitdaten von Bimekizumab – Studie BE HEARD II

Endpunkt [Analyseset, Imputationsmethode]	Zeit- punkt	Placebo/ Bimekizumab 320 mg Q2W ^a	Bimekizumab 320 mg Q4W/Q4W ^a	Bimekizumab 320 mg Q2W/Q4W ^a	Bimekizumab 320 mg Q2W/Q2W ^a
Anzahl der Patientinnen und Patienten pro Analyseset, N					
RS ^b	-	74	144	146	145
MS ^c	-	69	133	130	131
AMS ^d	-	69	142	146	144
Klinisches Ansprechen/Krankheitsschwere, Responderrate (%) [95 %-KI]^b					
HiSCR ₅₀ Ansprechen [RS, MI]	Woche 48	55,8 [44,0; 67,6]	51,2 [42,6; 59,9]	44,5 [36,0; 53,0]	45,7 [37,0; 54,3]
HiSCR ₇₅ Ansprechen [RS, MI]	Woche 48	48,5 [36,7; 60,4]	44,3 [35,7; 53,0]	32,8 [24,8; 40,8]	36,2 [27,8; 44,6]
IHS4-55 Ansprechen [RS, MI]	Woche 48	66,0 [54,6; 77,4]	61,6 [55,5; 67,7]	61,9 [55,9; 67,9]	56,3 [50,2; 62,4]
Klinisches Ansprechen/Krankheitsschwere, MW (SE)					
IHS4 [RS, MI]	Baseline	30,4 (2,2)	32,3 (2,1)	35,5 (2,9)	33,2 (1,9)
	Woche 48	9,4 (1,5)	12,9 (1,9)	12,3 (1,9)	11,6 (1,4)
Patientenberichtete Krankheitssymptomatik, MW (SE)					
HSSQ ^e -Domäne Hautschmerz [MS, MI]	Baseline	5,4 (0,3)	5,2 (0,2)	5,9 (0,2)	5,5 (0,2)
	Woche 48	2,9 (0,4)	2,5 (0,2)	2,8 (0,3)	2,7 (0,3)
HSSQ ^e -Domäne Geruchsbildung [MS, MI]	Baseline	4,3 (0,4)	4,0 (0,2)	4,5 (0,3)	4,4 (0,3)
	Woche 48	2,5 (0,3)	2,4 (0,3)	2,5 (0,2)	2,5 (0,3)
HSSQ ^e -Domäne Juckreiz [MS, MI]	Baseline	4,6 (0,3)	4,7 (0,2)	4,7 (0,2)	4,6 (0,2)
	Woche 48	2,8 (0,4)	2,8 (0,3)	2,6 (0,2)	2,6 (0,3)
HSSQ ^e -Domäne Ausfluss und Nässen [MS, MI]	Baseline	4,9 (0,3)	4,3 (0,2)	5,1 (0,2)	4,8 (0,2)
	Woche 48	2,6 (0,3)	2,5 (0,2)	2,5 (0,3)	2,6 (0,3)
Lebensqualität, MW (SE)					
DLQI [RS, MI]	Baseline	12,2 (0,7)	10,6 (0,6)	10,5 (0,6)	10,7 (0,5)
	Woche 48	5,6 (0,7)	4,5 (0,5)	5,1 (0,5)	5,4 (0,5)
HiSQOL [RS, MI]	Baseline	27,0 (1,6)	23,4 (1,1)	24,5 (1,1)	24,0 (1,0)
	Woche 48	11,4 (1,4)	9,9 (1,0)	11,1 (1,2)	11,5 (1,2)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt [Analyseset, Imputationsmethode]	Zeit- punkt	Placebo/ Bimekizumab 320 mg Q2W ^a	Bimekizumab 320 mg Q4W/Q4W ^a	Bimekizumab 320 mg Q2W/Q4W ^a	Bimekizumab 320 mg Q2W/Q2W ^a
Verträglichkeit, n (%)					
UE (Gesamt) [AMS] ^f	Woche 48	53 (76,8)	113 (79,6)	128 (87,7)	122 (84,7)
SUE [AMS] ^f	Woche 48	2 (2,9)	7 (4,9)	5 (3,4)	10 (6,9)
Schwere UE [AMS] ^f	Woche 48	5 (7,2)	14 (9,9)	8 (5,5)	13 (9,0)
UE, die zum Studienabbruch führten [AMS] ^f	Woche 48	0	8 (5,6)	10 (6,8)	9 (6,3)
UE, die zum Tod führten [AMS] ^f	Woche 48	0	0	0	0
<p>a: Die Patientinnen und Patienten werden zu Beginn der Studie in einen der vier Behandlungsarme randomisiert, wobei die Behandlung nach der initialen Behandlungsphase in den Armen Placebo/Bimekizumab Q2W und Bimekizumab Q2W/Q4W zu Woche 16 gewechselt wird. Die Auswertung erfolgt gemäß der Randomisierung der Patientinnen und Patienten zu Baseline.</p> <p>b: Das RS schloss alle randomisierten Patientinnen und Patienten ein.</p> <p>c: Das MS schloss alle randomisierten Patientinnen und Patienten ein, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparates in der Erhaltungsperiode erhalten haben.</p> <p>d: Das AMS schloss alle randomisierten Patientinnen und Patienten ein, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparates erhalten haben. In den Studien BE HEARD I und BE HEARD II wurden alle Endpunkte zur Verträglichkeit, die Daten aus der initialen Behandlungsperiode und/oder der Erhaltungsperiode enthalten, basierend auf dem AMS ausgewertet.</p> <p>e: Das in Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2.1 dargestellte HSSDD wurde in den Studien BE HEARD I und BE HEARD II ausschließlich in der initialen Behandlungsperiode bis Woche 16 erhoben. Daher wird für die Langzeitdaten der Hidradenitis Suppurativa Symptom Questionnaire (HSSQ) dargestellt, welcher die gleichen HS-Symptome berücksichtigt. Die Erhebung des HSSQ erfolgte zu Baseline und in der Erhaltungsperiode ab Woche 16. Beim HSSQ bewerten die Patientinnen und Patienten das Ausmaß ihrer Symptome Hautschmerz, Geruchsbildung, Juckreiz und Ausfluss und Nässen innerhalb der letzten sieben Tage auf einer NRS.</p> <p>f: Fehlende Werte wurden gemäß der Studienunterlagen der Studien BE HEARD I (3, 18, 20) und BE HEARD II (4, 19, 21) imputiert.</p> <p>Quelle: (4, 6)</p>					

Zusammenfassung

Eine Therapie zur Heilung der HS gibt es derzeit nicht, sodass aufgrund des chronischen und progressiven Verlaufs der HS eine langfristige Therapie zur Symptomkontrolle notwendig ist. Zu den wichtigsten Therapiezielen zählt die Reduktion schwerer Verläufe und dauerhafter Beeinträchtigungen der körperlichen Funktionsfähigkeit sowie die Verbesserung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten. Die Anzahl zugelassener Therapieoptionen ist bei HS sehr gering und auf die beiden Biologika Adalimumab und Secukinumab beschränkt. Darüber hinaus weisen die aktuell verfügbaren pharmakologischen Therapieoptionen verschiedene Limitationen auf, wie eine unzureichende Symptom- bzw. Krankheitskontrolle oder einen Wirkverlust im Laufe der Zeit, weshalb bei HS häufig zusätzlich chirurgische Eingriffe zum Einsatz kommen. Die chirurgischen Eingriffe sind invasiv, benötigen lange Wundheilungszeiten und gehen mit hohen Rezidivraten einher, sodass mit den verfügbaren Maßnahmen keine ausreichende Kontrolle der Erkrankung bei den Patientinnen und Patienten erzielt wird. Damit einhergehend schreitet bei vielen Patientinnen und Patienten die Erkrankung voran, was zu ausgeprägten Schmerzen, Vernarbungen und irreversiblen Gewebedestruktionen führen kann, die mit erheblichen Beeinträchtigungen der alltäglichen Aktivitäten und der Lebensqualität verbunden sind. Dies trägt zu einer Unzufriedenheit bezüglich des Therapieerfolgs bei und kann dementsprechend in häufigen Therapiewechseln resultieren.

Die beiden Zulassungsstudien BE HEARD I und BE HEARD II weisen den medizinischen Nutzen von Bimekizumab im Vergleich zu Placebo in der Indikation HS nach. Insgesamt deckt Bimekizumab den bestehenden therapeutischen Bedarf in der Indikation HS durch folgende Charakteristika:

- Klinisch relevantes Ansprechen und Reduktion der Krankheitsaktivität (z. B. Reduktion der Anzahl an Läsionen)
- Vergleichbar gute Wirksamkeit bei Biologika-naiven und Biologika-erfahrenen Patientinnen und Patienten
- Schnelle Symptomkontrolle
- Effektive Linderung des Leitsymptoms Hautschmerz und weiterer Symptome der HS
- Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- Langanhaltende Symptomkontrolle und gute Langzeitverträglichkeit

Die Therapie mit Bimekizumab in der Indikation HS schließt folglich eine wichtige Behandlungslücke und erhöht langfristig die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten mit HS.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-89: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit aktiver mittelschwerer bis schwerer Hidradenitis suppurativa (HS), die auf eine konventionelle systemische HS-Therapie unzureichend angesprochen haben.	Zusatznutzen nicht belegt.

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. UCB Pharma S.A. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Bimzelx[®] 160 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/im Fertigpen (Stand 04/2024). 2024.
2. Zouboulis CC, Bechara FG, Fritz K, Goebeler M, Hetzer FH, Just E, et al. S2k guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa (ICD-10 code L73.2). Aktuelle Dermatologie. 2024; 50(01/02):30-83.
3. UCB Biopharma SRL. Clinical Study Report HS0003. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Study Participants with Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. 2023.
4. UCB Biopharma SRL. Clinical Study Report HS0004. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Study Participants with Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. 2023.
5. UCB Biopharma SRL. Zusatzauswertungen zur Studie HS0003 (BE HEARD I): IHS4-55 Responder rates. 2023.
6. UCB Biopharma SRL. Zusatzauswertungen zur Studie HS0004 (BE HEARD II): IHS4-55 Responder rates. 2023.
7. Warren RB, Blauvelt A, Bagel J, Papp KA, Yamauchi P, Armstrong A, et al. Bimekizumab versus Adalimumab in Plaque Psoriasis. N Engl J Med. 2021;385(2):130-141.
8. Reich K, Warren RB, Lebwohl M, Gooderham M, Strober B, Langley RG, et al. Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. N Engl J Med. 2021;385(2):142-152.
9. McInnes IB, Asahina A, Coates LC, Landewe R, Merola JF, Ritchlin CT, et al. Bimekizumab in patients with psoriatic arthritis, naive to biologic treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE OPTIMAL). Lancet. 2022.
10. 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):1943-1958.
11. Gordon KB, Langley RG, Warren RB, Okubo Y, Rosmarin D, Lebwohl M, et al. Bimekizumab safety in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Pooled data from up to three years of treatment in randomized phase 3 trials. Br J Dermatol. 2023.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2019-B-064. 2019.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (in der Fassung vom 18.12.2008, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19.10.2023, in Kraft getreten am 20.02.2024). 2024.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V - Secukinumab (neues Anwendungsgebiet: Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)). 2023.
15. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Humira® 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Humira® 80 mg Injektionslösung im Fertigpen (Stand 06/2021). 2021.
16. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-455.
17. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1 [updated March 2011].* The Cochrane Collaboration. 2011.
18. UCB Biopharma SRL. Statistical Analysis Plan HS0003 (Amendment 3). A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN STUDY PARTICIPANTS WITH MODERATE TO SEVERE HIDRADENITIS SUPPURATIVA. 2022.
19. UCB Biopharma SRL. Statistical Analysis Plan HS0004 (Amendment 2). A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN STUDY PARTICIPANTS WITH MODERATE TO SEVERE HIDRADENITIS SUPPURATIVA. 2022.
20. UCB Biopharma SRL. Clinical Study Protocol HS0003 (Amendment 5). A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN STUDY PARTICIPANTS WITH MODERATE TO SEVERE HIDRADENITIS SUPPURATIVA. 2022.
21. UCB Biopharma SRL. Clinical Study Protocol HS0004 (Amendment 4). A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN STUDY PARTICIPANTS WITH MODERATE TO SEVERE HIDRADENITIS SUPPURATIVA. 2022.
22. Kimball AB, Jemec GB, Yang M, Kageleiry A, Signorovitch JE, Okun MM, et al. Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. *Br J Dermatol.* 2014;171(6):1434-1442.
23. Kimball AB, Sobell JM, Zouboulis CC, Gu Y, Williams DA, Sundaram M, et al. HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response): a novel clinical endpoint to evaluate therapeutic outcomes in patients with hidradenitis suppurativa from the placebo-controlled portion of a phase 2 adalimumab study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(6):989-994.
24. Hafner A, Ghislain PD, Kovacs R, Batchelor R, Katoulis AC, Kirby B, et al. Improvement in Hidradenitis Suppurativa and quality of life in patients treated with adalimumab: Real-world results from the HARMONY Study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(11):2277-2284.

25. Kimball AB, Jemec GBE, Alavi A, Reguiat Z, Gottlieb AB, Bechara FG, et al. Secukinumab in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (SUNSHINE and SUNRISE): week 16 and week 52 results of two identical, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 trials. *Lancet*. 2023;401(10378):747-761.
26. Ingram JR, Hadjieconomou S, Piguet V. Development of core outcome sets in hidradenitis suppurativa: systematic review of outcome measure instruments to inform the process. *Br J Dermatol*. 2016;175(2):263-272.
27. Zouboulis CC, Tzellos T, Kyrgidis A, Jemec GBE, Bechara FG, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. Development and validation of the International Hidradenitis Suppurativa Severity Score System (IHS4), a novel dynamic scoring system to assess HS severity. *Br J Dermatol*. 2017;177(5):1401-1409.
28. Sabat R, Jemec GBE, Matusiak L, Kimball AB, Prens E, Wolk K. Hidradenitis suppurativa. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):18.
29. Tzellos T, van Straalen KR, Kyrgidis A, Alavi A, Goldfarb N, Gulliver W, et al. Development and validation of IHS4-55, an IHS4 dichotomous outcome to assess treatment effect for hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(2):395-401.
30. van Straalen KR, Tzellos T, Alavi A, Benhadou F, Cuenca-Barrales C, Daxhelet M, et al. External Validation of the IHS4-55 in a European Antibiotic-Treated Hidradenitis Suppurativa Cohort. *Dermatology*. 2023;239(3):362-367.
31. Ingram JR, Ciaravino V, Roller R, Pansar I, Taylor N, Kirby J. Poster ISPOR EU (PCR36): Content Validity, Acceptability and Usability of the Electronic Hidradenitis Suppurativa Symptom Daily Diary and the Electronic Hidradenitis Suppurativa Symptom Questionnaire. 2022.
32. Ingram JR, Kirby JS, Ciaravino V, Roller R, Pansar I, Lambert J, et al. Poster ISPOR, Boston, MA, USA (MSR15): Psychometric Validation of the Electronic Hidradenitis Suppurativa (HS) Symptom Daily Diary (eHSSDD) and Electronic HS Symptom Questionnaire (eHSSQ) Using Data from the Phase 3 BE HEARD Trials of Bimekizumab in HS. 2023.
33. Montero-Vilchez T, Diaz-Calvillo P, Rodriguez-Pozo JA, Cuenca-Barrales C, Martinez-Lopez A, Arias-Santiago S, et al. The Burden of Hidradenitis Suppurativa Signs and Symptoms in Quality of Life: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(13).
34. Kaaz K, Szepietowski JC, Matusiak L. Influence of Itch and Pain on Sleep Quality in Patients with Hidradenitis Suppurativa. *Acta Derm Venereol*. 2018;98(8):757-761.
35. Alavi A, Farzanfar D, Lee RK, Almutairi D. The Contribution of Malodour in Quality of Life of Patients With Hidradenitis Suppurativa. *J Cutan Med Surg*. 2017;22(2):166-174.
36. Molina-Leyva A, Cuenca-Barrales C. Pruritus and Malodour in Patients with Hidradenitis Suppurativa: Impact on Quality of Life and Clinical Features Associated with Symptom Severity. *Dermatology*. 2020;236(1):59-65.
37. Esmann S, Jemec GB. Psychosocial impact of hidradenitis suppurativa: a qualitative study. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(3):328-332.
38. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210-216.

39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bimekizumab (Plaque-Psoriasis). 2022.
40. Gergely LH, Gaspar K, Brodsky V, Kinyo A, Szegedi A, Remenyik E, et al. Validity of EQ-5D-5L, Skindex-16, DLQI and DLQI-R in patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(11):2584-2592.
41. Lewis V, Finlay AY. 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004;9(2):169-180.
42. Kirby JS, Thorlacius L, Villumsen B, Ingram JR, Garg A, Christensen KB, et al. The Hidradenitis Suppurativa Quality of Life (HiSQOL) score: development and validation of a measure for clinical trials. *Br J Dermatol*. 2020;183(2):340-348.
43. Sokolove J, Strand V, Greenberg JD, Curtis JR, Kavanaugh A, Kremer JM, et al. Risk of elevated liver enzymes associated with TNF inhibitor utilisation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1612-1617.
44. Reuben A. Hy's law. *Hepatology*. 2004;39(2):574-578.
45. Food Drug Administration (FDA). Guidance for industry drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. 2009.
46. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Cosentyx® 150 mg / -300 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Cosentyx® 150 mg / -300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Stand 05/2023). 2023.
47. Egeberg A, Gislason GH, Hansen PR. Risk of Major Adverse Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Patients With Hidradenitis Suppurativa. *JAMA Dermatol*. 2016;152(4):429-434.
48. Patel ZS, Hoffman LK, Buse DC, Grinberg AS, Afifi L, Cohen SR, et al. Pain, Psychological Comorbidities, Disability, and Impaired Quality of Life in Hidradenitis Suppurativa [corrected]. *Curr Pain Headache Rep*. 2017;21(12):49.
49. Machado MO, Stergiopoulos V, Maes M, Kurdyak PA, Lin PY, Wang LJ, et al. Depression and Anxiety in Adults With Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2019;155(8):939-945.
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. 2023.
51. ClinicalTrials.gov. NCT04242446 - A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Study Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa (BE HEARD I). 2024. Aufgerufen am: 26.03.2024. Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04242446>.
52. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). 2019-002550-23 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Study Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. 2024. Aufgerufen am: 26.03.2024. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002550-23.
53. ICTRP Search Portal. NL-OMON52878 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Study Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. 2024. Aufgerufen am: 26.03.2024. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52878>.

54. ClinicalTrials.gov. NCT04242498 - A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Study Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa (BE HEARD II). 2024. Aufgerufen am: 26.03.2024. Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04242498>.
55. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). 2019-002551-42 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Study Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. 2024. Aufgerufen am: 26.03.2024. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002551-42.
56. ICTRP Search Portal. JPRN-jRCT2080225271 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Study Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. 2024. Aufgerufen am: 26.03.2024. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225271>.
57. Frings VG, Schoffski O, Goebeler M, Presser D. Economic analysis of the costs associated with Hidradenitis suppurativa at a German University Hospital. PLoS One. 2021;16(8):e0255560.
58. Kirsten N, Zouboulis CC, Nikolakis G, Pinter A, Podda M, Bechara F, et al. Poster (PO46): HS-Best - deutsches, multizentrisches Register zur Evaluierung von Hidradenitis Suppurativa (Akne Inversa) in der klinischen Praxis – Methodik und Basisdaten. 51.DDG-Tagung. 2021.
59. Schneider-Burrus S, Tsaousi A, Barbus S, Huss-Marp J, Witte K, Wolk K, et al. Features Associated With Quality of Life Impairment in Hidradenitis Suppurativa Patients. Front Med (Lausanne). 2021;8:676241.
60. Krajewski PK, Matusiak L, von Stebut E, Schultheis M, Kirschner U, Nikolakis G, et al. Quality-of-Life Impairment among Patients with Hidradenitis Suppurativa: A Cross-Sectional Study of 1795 Patients. Life (Basel). 2021;11(1).
61. Kokolakis G, Wolk K, Schneider-Burrus S, Kalus S, Barbus S, Gomis-Kleindienst S, et al. Delayed Diagnosis of Hidradenitis Suppurativa and Its Effect on Patients and Healthcare System. Dermatology. 2020;236(5):421-430.
62. Abu Rached N, Gambichler T, Ocker L, Dietrich JW, Quast DR, Sieger C, et al. Screening for Diabetes Mellitus in Patients with Hidradenitis Suppurativa-A Monocentric Study in Germany. Int J Mol Sci. 2023;24(7).

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	25.03.2024	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Es wurden keine Filter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Bimekizumab.mp.	239
2	Bimzelx.mp.	0
3	(UCB4940 or UCB 4940 or UCB-4940).mp.	30
4	(cdp4940 or cdp 4940 or cdp-4940).mp.	3
5	BKZ.mp.	111
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	243
7	exp Hidradenitis Suppurativa/	177
8	Hidradenitis Suppurativa.mp.	360
9	(Suppurativ* adj3 Hidradeniti*).mp.	370
10	((Acne or Akne) adj3 Invers*).mp.	24
11	Apocrinitis.mp.	0
12	(Verneuil* disease or Morbus Verneuil*).mp.	2
13	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	372
14	6 and 13	12
15	remove duplicates from 14	7

Datenbankname	MEDLINE (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	25.03.2024	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 (17) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (16)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Bimekizumab.mp.	178
2	Bimzelx.mp.	3
3	(UCB4940 or UCB 4940 or UCB-4940).mp.	3
4	(cdp4940 or cdp 4940 or cdp-4940).mp.	0
5	BKZ.mp.	20
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	193
7	exp Hidradenitis Suppurativa/	3.390
8	Hidradenitis Suppurativa.mp.	4.759
9	(Suppurativ* adj3 Hidradeniti*).mp.	4.807
10	((Acne or Akne) adj3 Invers*).mp.	582
11	Apocrinitis.mp.	4
12	(Verneuil* disease or Morbus Verneuil*).mp.	73
13	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12	4.881
14	6 and 13	14
15	randomized controlled trial.pt.	610.463
16	controlled clinical trial.pt.	95.588
17	randomi#ed.ab.	762.954
18	placebo.ab.	246.789
19	clinical trials as topic.sh.	201.918
20	randomly.ab.	429.664
21	trial.ti.	305.458
22	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21	1.635.932
23	exp animals/ not humans.sh.	5.205.918
24	22 not 23	1.509.083
25	randomized controlled trial.pt.	610.463
26	randomi#ed.mp.	1.110.739
27	placebo*.mp.	269.351
28	25 or 26 or 27	1.188.447
29	14 and 24	5

Datenbankname	MEDLINE (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	25.03.2024	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 (17) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (16)	
30	14 and 28	6
31	29 or 30	6
32	limit 31 to (english or german)	6
33	remove duplicates from 32	6

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	25.03.2024	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (16)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp bimekizumab/	597
2	Bimekizumab.mp.	616
3	Bimzelx.mp.	6
4	(UCB4940 or UCB 4940 or UCB-4940).mp.	12
5	(cdp4940 or cdp 4940 or cdp-4940).mp.	1
6	BKZ.mp.	181
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	678
8	exp suppurative hidradenitis/	7.805
9	Hidradenitis Suppurativa.mp.	6.785
10	(Suppurativ* adj3 Hidradeniti*).mp.	8.228
11	((Acne or Akne) adj3 Invers*).mp.	879
12	Apocrinitis.mp.	8
13	(Verneuil* disease or Morbus Verneuil*).mp.	115
14	8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	8.382
15	7 and 14	62
16	random*.tw.	2.048.229
17	placebo*.mp.	535.576
18	double-blind*.tw.	250.505
19	16 or 17 or 18	2.330.387
20	15 and 19	23
21	20 not Medline.cr.	23
22	limit 21 to (english or german)	23
23	remove duplicates from 22	19

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	<i>ClinicalTrials.gov</i>
Internetadresse	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	25.03.2024
Eingabeoberfläche	Advanced Search, Other Terms
Suchstrategie	BIMEKIZUMAB OR BIMZELX OR UCB4940 OR (UCB 4940) OR (UCB-4940) OR cdp4940 OR (cdp 4940) OR (cdp-4940) OR BKZ
Treffer	42

Studienregister	<i>EU-CTR</i>
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	25.03.2024
Eingabeoberfläche	Search Term
Suchstrategie	BIMEKIZUMAB OR BIMZELX OR UCB4940 OR (UCB 4940) OR (UCB-4940) OR cdp4940 OR (cdp 4940) OR (cdp-4940) OR BKZ
Treffer	28

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studienregister	<i>ICTRP Search Portal</i> , Suchportal der WHO
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	25.03.2024
Eingabeoberfläche	Search Term
Suchstrategie	BIMEKIZUMAB OR BIMZELX OR UCB4940 OR UCB 4940 OR UCB-4940 OR cdp4940 OR cdp 4940 OR cdp-4940 OR BKZ
Treffer	70

Studienregister	Arzneimittel-Informationssystem (AMIce)
Internetadresse	https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Arzneimittel-recherchieren/AMIce/Datenbankinformation-AMIce-Arzneimittel/_node.html
Datum der Suche	25.03.2024
Eingabeoberfläche^a	Arzneimittelname bzw. Stoffname
Suchstrategie:	BIMEKIZUMAB/BIMZELX/UCB4940/"UCB 4940"/UCB-4940/cdp4940/"cdp 4940"/cdp-4940/BKZ
Treffer	42
a: Die Suche erfolgte für jeden Suchbegriff und in jedem Suchfeld (Eingabeoberfläche) separat.	

Studienregister	<i>Clinical Data</i> , Suchportal der EMA
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	25.03.2024
Product name	Product name bzw. Active Substance/INN
Suchstrategie:	BIMEKIZUMAB/BIMZELX/UCB4940/"UCB 4940"/UCB-4940/cdp4940/"cdp 4940"/cdp-4940/BKZ [<i>Product name</i>] BIMEKIZUMAB/BIMZELX/UCB4940/"UCB 4940"/UCB-4940/cdp4940/"cdp 4940"/cdp-4940/BKZ [<i>Active Substance/INN</i>]
Treffer	0
a: Die Suche erfolgte für jeden Suchbegriff und in jedem Suchfeld (Eingabeoberfläche) separat.	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
1	Gupta AK, Shear NH, Piguat V, Bamimore MA. Efficacy of non-surgical monotherapies for hidradenitis suppurativa: a systematic review and network meta-analyses of randomized trials. J Dermatolog Treat. 2022;33(4):2149-2160.	Studiendauer
2	Huang CH, Huang IH, Tai CC, Chi CC. Biologics and Small Molecule Inhibitors for Treating Hidradenitis Suppurativa: A Systematic Review and Meta-Analysis. Biomedicines. 2022;10(6).	Studiendauer
3	Lim SYD, Oon HH. Systematic review of immunomodulatory therapies for hidradenitis suppurativa. Biologics. 2019;13:53-78.	Intervention

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbank-suche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Clinical Trials.GOV</i>			
1	NCT06055699	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. 2023 Sep 28. ClinicalTrials.gov: Association Between the Occurrence of a Clinical RElapse and Gut MIcrobiota Modifications: a Cohort Study of Patients With pSOriasis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06055699	Population
2	NCT05499416	Innovaderm Research Inc.Ciuss de L'Est de l'Île de Montréal. 2023 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: Effect of Bimekizumab in Patients With Psoriasis Vulgaris and Active Psoriatic Arthritis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05499416	Population
3	NCT04340076	Radboud University Medical Center ZonMw: The Netherlands Organisation for Health Research and Development Belgium Health Care Knowledge Centre University Hospital G. 2024 Jan 19. ClinicalTrials.gov: Dose Reduction of IL17 and IL23 Inhibitors in Psoriasis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04340076	Population
4	NCT02905006	UCB Biopharma S.P.R.L.Parexel UCB Pharma. 2022 Jul 21. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate Safety and Efficacy of Different Doses of Bimekizumab in Patients With Chronic Plaque Psoriasis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02905006	Population
5	NCT03707717	UCB Biopharma S.P.R.L.UCB Pharma. 2020 Jun 16. ClinicalTrials.gov: A Study to Compare the Blood Level of Bimekizumab Injected Subcutaneously Either by a Prefilled Syringe or by an Auto-injector in Adult Healthy Volunteer Participants. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03707717	Population
6	NCT03895385	UCB Biopharma S.P.R.L.UCB Pharma. 2020 Sep 17. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Antibody Response of Influenza Vaccination Following Concomitant Exposure to Bimekizumab in Healthy Subjects. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03895385	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
7	NCT02969525	UCB Biopharma S.P.R.L.UCB Pharma. 2023 Mrz 20. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Dose Response Based on the Efficacy, Safety and Tolerability of Bimekizumab in Subjects With Active Psoriatic Arthritis Which is a Type of Inflammatory Arthritis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02969525	Population
8	NCT02963506	UCB Biopharma S.P.R.L.UCB Pharma. 2023 Jun 6. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Different Doses of Bimekizumab in Subjects With Active Ankylosing Spondylitis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02963506	Population
9	NCT03025542	UCB Biopharma SRL Parexel UCB Pharma. 2022 Okt 28. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics (PK), Pharmacodynamics (PD), and Safety of Bimekizumab in Patients With Chronic Plaque Psoriasis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03025542	Population
10	NCT04255862	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2021 Aug 17. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Bioequivalence of Bimekizumab Given as 1x2mL or 2x1mL Subcutaneous Injection in Healthy Study Participants. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04255862	Population
11	NCT03248531	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2022 Apr 11. ClinicalTrials.gov: A Study to Test the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Bimekizumab in Subjects With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03248531	Studiendauer
12	NCT03230292	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2022 Jul 22. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Bimekizumab in Adult Patients With Chronic Plaque Psoriasis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03230292	Population
13	NCT03010527	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2022 Okt 18. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Bimekizumab in Patients With Chronic Plaque Psoriasis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03010527	Population
14	NCT03928704	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2023 Jun 29. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Subjects With Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03928704	Population
15	NCT03215277	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2023 Jul 27. ClinicalTrials.gov: A Study to Test the Efficacy and Safety of Bimekizumab and Certolizumab Pegol in Patients With Active Ankylosing Spondylitis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03215277	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
16	NCT03766685	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2023 Aug 8. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safe and Effective Use of the Prefilled Safety Syringe or the Auto-injector for the Subcutaneous Self-injection of Bimekizumab Solution by Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis (PSO). https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03766685	Population
17	NCT03536884	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2023 Sep 28. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab Compared to an Active Comparator in Adult Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03536884	Population
18	NCT04242498	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2023 Okt 17. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Study Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04242498	Vergleichstherapie
19	NCT03355573	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2023 Okt 24. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of Bimekizumab in Subjects With Ankylosing Spondylitis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03355573	Population
20	NCT03895203	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2023 Nov 18. ClinicalTrials.gov: A Study to Test the Efficacy and Safety of Bimekizumab in the Treatment of Subjects With Active Psoriatic Arthritis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03895203	Population
21	NCT04109976	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2023 Nov 30. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safe and Effective Use of the Prefilled Safety Syringe or the Auto-injector for the Subcutaneous Self-injection of Bimekizumab Solution by Subjects With Active Psoriatic Arthritis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04109976	Population
22	NCT03347110	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2023 Dez 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Bimekizumab in Subjects With Psoriatic Arthritis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03347110	Population
23	NCT03412747	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2023 Dez 20. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03412747	Population
24	NCT03410992	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2023 Dez 20. ClinicalTrials.gov: A Study With a Initial Treatment Period Followed by a Randomized-withdrawal Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03410992	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
25	NCT03598790	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2023 Dez 21. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03598790	Population
26	NCT03896581	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2023 Dez 21. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in the Treatment of Subjects With Active Psoriatic Arthritis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03896581	Population
27	NCT05292131	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2023 Dez 22. ClinicalTrials.gov: A Bioequivalence Study of Bimekizumab Given as 1x2mL or 2x1mL Subcutaneous Injection Using an Autoinjector in Healthy Study Participants. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05292131	Population
28	NCT03370133	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2024 Jan 5. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab Compared to Placebo and an Active Comparator in Adult Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03370133	Population
29	NCT04436640	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2024 Jan 19. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Bimekizumab in Subjects With Active Axial Spondyloarthritis Including Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04436640	Population
30	NCT03928743	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2024 Feb 8. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Subjects With Active Ankylosing Spondylitis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03928743	Population
31	NCT06011733	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2024 Feb 9. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Chinese Adult Study Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06011733	Population
32	NCT04901195	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2024 Feb 16. ClinicalTrials.gov: A Study to Test the Long-term Treatment of Bimekizumab in Study Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04901195	Vergleichstherapie
33	NCT04718896	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2024 Feb 23. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Two Doses of Bimekizumab in Adolescent Study Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04718896	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
34	NCT04009499	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2024 Mrz 15. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of Bimekizumab in the Treatment of Subjects With Active Psoriatic Arthritis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04009499	Population
35	NCT04242446	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2024 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Study Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04242446	Vergleichstherapie
36	NCT05020249	UCB Biopharma SRL UCB Pharma. 2024 Mrz 22. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Adult Korean Study Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05020249	Population
37	NCT02141763	UCB Celltech Parexel MAC Clinical Research Comac Medical ARENSIA MUP. 2015 Sep 1. ClinicalTrials.gov: Multiple Dose Study of UCB4940 in Subjects With Psoriatic Arthritis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02141763	Population
38	NCT02430909	UCB Celltech PRA Health Sciences UCB Pharma. 2017 Mai 31. ClinicalTrials.gov: Multiple Dose Study of UCB4940 as add-on to Certolizumab Pegol in Subjects With Rheumatoid Arthritis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02430909	Population
39	NCT02529956	UCB Celltech UCB Pharma. 2015 Aug 20. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of UCB4940 in Patients With Psoriasis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02529956	Population
40	NCT05028127	UCB Celltech UCB Pharma. 2021 Aug 31. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Relative Bioavailability and Tolerability of Bimekizumab in Healthy Subjects. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05028127	Population
41	NCT01848028	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Berufsverband der Deutschen Dermatologen e.V.(www.bvdd.de) Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V.(https://www.dgdd.de). 2023 Apr 25. ClinicalTrials.gov: PsoBest - The German Psoriasis Registry. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01848028	Population
42	NCT04870203	University Hospital, Bordeaux. 2024 Jan 31. ClinicalTrials.gov: Combination of Baricitinib and Anti-TNF in Rheumatoid Arthritis. https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04870203	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
43	2016-000393-37	UCB Biopharma Sprl. 2016 Aug 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A MULTICENTER, SUBJECT-BLIND, INVESTIGATOR-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY, SAFETY/TOLERABILITY, AND PHARMACOKINETICS OF MULTIPLE INTRAVENOUS DOSES OF BIMEKIZUMA... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000393-37	Population
44	2016-000420-26	UCB Biopharma Sprl. 2016 Okt 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A MULTICENTER, SUBJECT-BLIND, INVESTIGATOR-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY, SAFETY, TOLERABILITY, AND PHARMACOKINETICS OF AN IV LOADING DOSE FOLLOWED BY SC ADMIN... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000420-26	Population
45	2016-001891-31	UCB Biopharma Sprl. 2016 Okt 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose Ranging Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Bimekizumab in Adult sub... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001891-31	Population
46	2016-001892-57	UCB Biopharma Sprl. 2016 Nov 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, 48-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Extension Study to Assess the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Bimekizumab in Adult Subjects with Moderate to... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001892-57	Population
47	2016-002368-15	UCB Biopharma Sprl. 2016 Nov 15. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Subject-Blind, Investigator-Blind Study to Evaluate the Time Course of Pharmacodynamic Response, Safety and Pharmacokinetics of Bimekizumab in Adult Subjects With Moderat... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002368-15	Population
48	2016-001103-23	UCB Biopharma Sprl. 2016 Nov 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A MULTICENTER, PHASE 2B, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, DOSE-RANGING STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001103-23	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
49	2016-001102-42	UCB Biopharma Sprl. 2016 Nov 21. ClinicalTrialsRegister.eu: A MULTICENTER, PHASE 2B, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, DOSE-RANGING STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN SUBJECTS WITH ACTIVE ANKYLOSING SPOND... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001102-42	Population
50	2016-002934-57	UCB Biopharma Sprl. 2017 Feb 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A multicenter, 48-week, open-label extension study to assess the long-term safety, tolerability, and efficacy of bimekizumab in adult subjects with moderate to severe chronic plaque psoriasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002934-57	Population
51	2017-001003-74	UCB Biopharma Sprl. 2017 Okt 17. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Open-Label, Follow-Up Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Bimekizumab in Subjects with Psoriatic Arthritis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001003-74	Population
52	2017-000892-10	UCB Biopharma Sprl. 2017 Nov 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Multicenter, Investigator-blind, Subject-blind, Placebo-controlled Study of the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Bimekizumab in Subjects with Moderate to Severe Hidradenitis Supp... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000892-10	Studiendauer
53	2016-003425-42	UCB Biopharma Sprl. 2018 Mrz 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active Comparator-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Adult Subjects with Moderate ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003425-42	Population
54	2016-003392-22	UCB Biopharma Sprl. 2018 Mrz 19. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study with an Active-Controlled Initial Treatment Period Followed by a Dose-Blind Maintenance Treatment Period to Evaluate the Efficacy and Safety o... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003392-22	Population
55	2016-003426-16	UCB Biopharma Sprl. 2018 Jul 12. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Study with an Initial Treatment Period Followed by a Randomized-Withdrawal Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Adul... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003426-16	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
56	2017-000957-37	UCB Biopharma SRL. 2017 Sep 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Phase 2A, Randomized, Investigator-Blind, Subject-Blind, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab and Certolizumab Pegol in Subjects with Active Ankylo... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000957-37	Population
57	2017-001002-15	UCB Biopharma SRL. 2017 Okt 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Open-Label Extension Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of Bimekizumab in Subjects with Ankylosing Spondylitis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001002-15	Population
58	2017-003784-35	UCB Biopharma SRL. 2018 Aug 27. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Secukinumab-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Pso... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003784-35	Population
59	2016-003427-30	UCB Biopharma SRL. 2018 Sep 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Open-Label Study to Assess the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Bimekizumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003427-30	Population
60	2017-003065-95	UCB Biopharma SRL. 2019 Jun 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN SUBJECTS WITH ACTIVE ANKYLOSING SPONDYLITIS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003065-95	Population
61	2017-003064-13	UCB Biopharma SRL. 2019 Jun 11. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN SUBJECTS WITH ACTIVE NONRADIOGRAPHIC AXIAL SPONDYLOARTHRITIS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003064-13	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
62	2017-002804-29	UCB Biopharma SRL. 2019 Jun 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A MULTICENTER, PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN THE TREATMENT OF SUBJECTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002804-29	Population
63	2017-002322-20	UCB Biopharma SRL. 2019 Jun 26. ClinicalTrialsRegister.eu: A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, ACTIVE REFERENCE (ADALIMUMAB) STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN THE TREATMENT OF SUBJECTS WITH ACTIVE ... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002322-20	Population
64	2018-004725-86	UCB Biopharma SRL. 2019 Dez 18. ClinicalTrialsRegister.eu: A MULTICENTER, OPEN-LABEL EXTENSION STUDY TO ASSESS THE LONG-TERM SAFETY, TOLERABILITY, AND EFFICACY OF BIMEKIZUMAB IN THE TREATMENT OF SUBJECTS WITH ACTIVE PSORIATIC ARTHRITIS. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004725-86	Population
65	2019-002550-23	UCB Biopharma SRL. 2020 Apr 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Study Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002550-23	Vergleichstherapie
66	2019-004163-47	UCB Biopharma SRL. 2020 Jun 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Bimekizumab in the Treatment of Study Participants With Active Axial Spondyloarthritis, Ankylo... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004163-47	Population
67	2019-002551-42	UCB Biopharma SRL. 2020 Jul 10. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Study Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002551-42	Vergleichstherapie

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
68	2020-001724-34	UCB Biopharma SRL. 2021 Mrz 2. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Open-Label, Randomized Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Two Doses of Bimekizumab in Adolescent Study Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001724-34	Population
69	2020-004179-42	UCB Biopharma SRL. 2021 Jul 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Open-Label, Parallel Group, Multicenter, Extension Study Evaluating the Long-Term Treatment of Bimekizumab in Study Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004179-42	Vergleichstherapie
70	2014-003307-30	UCB Celltech URBoUPS. 2015 Apr 16. ClinicalTrialsRegister.eu: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of Multiple Doses of UCB4940 Administered as Add-On to Certolizumab Pegol... https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003307-30	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
71	NCT02141763	Celltech UCB. 2015 Sep 14. WHO ICTRP: Multiple Dose Study of UCB4940 in Subjects With Psoriatic Arthritis. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02141763	Population
72	EUCTR2012-002086-35-GB	Celltech UCB. 2017 Feb 13. WHO ICTRP: A study to assess the safety, pharmacokinetics (the way the. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002086-35-GB	Population
73	NCT05028127	Celltech UCB. 2021 Sep 7. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Relative Bioavailability and Tolerability of Bimekizumab in Healthy Subjects. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05028127	Population
74	NL-OMON41792	Celltech UCB. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: An open-label, parallel-group, single-dose study to evaluate the absolute bioavailability and tolerability of subcutaneous UCB4940 in healthy subjects. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON41792	Population
75	NCT05499416	Innovaderm Research Inc.. 2023 Mrz 27. WHO ICTRP: Effect of Bimekizumab in Patients With Psoriasis Vulgaris and Active Psoriatic Arthritis. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05499416	Population
76	JPRN-jRCT2041210039	Matano M. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A study to test the long-term treatment of bimekizumab in study participants with moderate to severe hidradenitis suppurativa. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041210039	Vergleichstherapie

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
77	NL-OMON55001	Pharma UCB. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: A MULTICENTER, OPEN-LABEL EXTENSION STUDY TO. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON55001	Population
78	NL-OMON48835	Pharma UCB. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: A MULTICENTER, PHASE 2A, RANDOMIZED,. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON48835	Population
79	NL-OMON55812	Pharma UCB. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Secukinumab-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Adult Subjects with Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON55812	Population
80	NL-OMON44288	Pharma UCB. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: A Phase 2 Multicenter, Investigator-blind, Subject-blind, Placebo-controlled Study of the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Bimekizumab in Subjects with Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON44288	Studiendauer
81	NL-OMON54446	Pharma UCB. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: A Phase 3, Open-Label, Parallel Group, Multicenter, Extension Study Evaluating the Long-Term Treatment of Bimekizumab in Study Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54446	Vergleichstherapie
82	NL-OMON52878	Pharma UCB. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Study Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52878	Vergleichstherapie
83	NCT04340076	Radboud University Medical Center. 2024 Jan 29. WHO ICTRP: Dose Reduction of IL17 and IL23 Inhibitors in Psoriasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04340076	Population
84	EUCTR2017-001002-15-HU	UCB BG. 2017 Okt 30. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Long Term Safety and Efficacy of. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001002-15-HU	Population
85	EUCTR2016-002368-15-DE	UCB Biopharma SPRL. 2017 Mrz 13. WHO ICTRP: Study to evaluate the pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD), and safety of bimekizumab in patients with chronic plaque psoriasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002368-15-DE	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
86	EUCTR2016-002934-57-DE	UCB Biopharma SPRL. 2017 Mrz 13. WHO ICTRP: This is a study to evaluate the long-term safety, tolerability and efficacy of bimekizumab in adult patients with chronic plaque psoriasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002934-57-DE	Population
87	EUCTR2016-001891-31-HU	UCB Biopharma SPRL. 2017 Jul 24. WHO ICTRP: Study to evaluate safety and efficacy of different doses of Bimekizumab in patients with chronic plaque psoriasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001891-31-HU	Population
88	EUCTR2016-001103-23-HU	UCB Biopharma SPRL. 2018 Aug 20. WHO ICTRP: A multicenter study to evaluate the dose response based on the efficacy, safety and tolerability of bimekizumab in subjects with active psoriatic arthritis which is a type of inflammatory arthritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001103-23-HU	Population
89	EUCTR2016-001102-42-HU	UCB Biopharma SPRL. 2018 Okt 15. WHO ICTRP: A Multicenter study to evaluate the efficacy and safety of different doses of bimekizumab in subjects with active Ankylosing Spondylitis which is a form of arthritis that primarily affects the spine.. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001102-42-HU	Population
90	EUCTR2016-001892-57-HU	UCB Biopharma SPRL. 2018 Okt 22. WHO ICTRP: Study to evaluate the long-term safety, tolerability and efficacy of bimekizumab in patients with chronic plaque psoriasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001892-57-HU	Population
91	EUCTR2016-000420-26-CZ	UCB Biopharma SPRL. 2018 Nov 26. WHO ICTRP: A study to test the effectiveness of bimekizumab as a treatment for ulcerative colitis to look for unwanted side effects and to measure how the drug is distributed, modified and cleared from the body. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000420-26-CZ	Population
92	EUCTR2017-003064-13-FR	UCB Biopharma SPRL. 2019 Nov 25. WHO ICTRP: A study to evaluate the efficacy and safety of bimekizumab in subjects with active nonradiographic axial spondyloarthritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003064-13-FR	Population
93	EUCTR2016-003392-22-DE	UCB Biopharma SPRL. 2020 Mai 4. WHO ICTRP: A study to evaluate the efficacy and safety of bimekizumab in adult subjects with moderate to severe chronic plaque psoriasis.. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003392-22-DE	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
94	EUCTR2016-003426-16-GB	UCB Biopharma SPRL. 2020 Mai 25. WHO ICTRP: A study with a initial treatment period followed by a randomized-withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of bimekizumab in adult subjects with moderate to severe chronic plaque psoriasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003426-16-GB	Population
95	NCT03707717	UCB Biopharma SPRL. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Compare the Blood Level of Bimekizumab Injected Subcutaneously Either by a Prefilled Syringe or by an Auto-injector in Adult Healthy Volunteer Participants. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03707717	Population
96	NCT03895385	UCB Biopharma SPRL. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Antibody Response of Influenza Vaccination Following Concomitant Exposure to Bimekizumab in Healthy Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03895385	Population
97	NCT03215277	UCB Biopharma SPRL. 2021 Jun 7. WHO ICTRP: A Study to Test the Efficacy and Safety of Bimekizumab and Certolizumab Pegol in Patients With Active Ankylosing Spondylitis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03215277	Population
98	NCT03766685	UCB Biopharma SPRL. 2022 Jan 17. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safe and Effective Use of the Prefilled Safety Syringe or the Auto-injector for the Subcutaneous Self-injection of Bimekizumab Solution by Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis (PSO). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03766685	Population
99	NCT03010527	UCB Biopharma SPRL. 2022 Jul 29. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Bimekizumab in Patients With Chronic Plaque Psoriasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03010527	Population
100	NCT02905006	UCB Biopharma SPRL. 2022 Jul 29. WHO ICTRP: Study to Evaluate Safety and Efficacy of Different Doses of Bimekizumab in Patients With Chronic Plaque Psoriasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02905006	Population
101	NCT02969525	UCB Biopharma SPRL. 2023 Mrz 27. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Dose Response Based on the Efficacy, Safety and Tolerability of Bimekizumab in Subjects With Active Psoriatic Arthritis Which is a Type of Inflammatory Arthritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02969525	Population
102	EUCTR2019-004163-47-HU	UCB Biopharma SRL. 2020 Jun 22. WHO ICTRP: A study to evaluate the long-term safety, tolerability and efficacy of bimekizumab in subjects with active axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004163-47-HU	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
103	EUCTR2017-003065-95-DE	UCB Biopharma SRL. 2021 Apr 26. WHO ICTRP: A study to evaluate the efficacy and safety of. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003065-95-DE	Population
104	EUCTR2017-003064-13-DE	UCB Biopharma SRL. 2021 Apr 26. WHO ICTRP: A study to evaluate the efficacy and safety of. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003064-13-DE	Population
105	EUCTR2020-004179-42-GR	UCB Biopharma SRL. 2021 Apr 26. WHO ICTRP: A study to test the long-term treatment of bimekizumab in study participants with moderate to severe hidradenitis suppurativa. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004179-42-GR	Vergleichstherapie
106	EUCTR2017-002322-20-DE	UCB Biopharma SRL. 2021 Mai 17. WHO ICTRP: A study to test the efficacy and safety of bimekizumab in the treatment of subjects with active psoriatic arthritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002322-20-DE	Population
107	NCT04255862	UCB Biopharma SRL. 2021 Aug 24. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Bioequivalence of Bimekizumab Given as 1x2mL or 2x1mL Subcutaneous Injection in Healthy Study Participants. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04255862	Population
108	NCT03248531	UCB Biopharma SRL. 2022 Mrz 7. WHO ICTRP: A Study to Test the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Bimekizumab in Subjects With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03248531	Studiendauer
109	EUCTR2017-002804-29-DE	UCB Biopharma SRL. 2022 Apr 4. WHO ICTRP: A study to evaluate the efficacy and safety of bimekizumab in the treatment of subjects with active psoriatic arthritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002804-29-DE	Population
110	EUCTR2017-003784-35-DE	UCB Biopharma SRL. 2022 Mai 23. WHO ICTRP: A study to evaluate the efficacy and safety of bimekizumab compared to an active comparator in adult subjects with moderate to severe chronic plaque psoriasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003784-35-DE	Population
111	NCT03230292	UCB Biopharma SRL. 2022 Jul 29. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Bimekizumab in Adult Patients With Chronic Plaque Psoriasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03230292	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
112	NCT03025542	UCB Biopharma SRL. 2022 Aug 29. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics (PK), Pharmacodynamics (PD), and Safety of Bimekizumab in Patients With Chronic Plaque Psoriasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03025542	Population
113	NCT05020249	UCB Biopharma SRL. 2022 Sep 19. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Adult Korean Study Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05020249	Population
114	NCT03928704	UCB Biopharma SRL. 2023 Jul 10. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Subjects With Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03928704	Population
115	EUCTR2019-004163-47-DE	UCB Biopharma SRL. 2023 Sep 11. WHO ICTRP: A study to evaluate the long-term safety, tolerability and efficacy of bimekizumab in subjects with active axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004163-47-DE	Population
116	NCT03895203	UCB Biopharma SRL. 2023 Nov 27. WHO ICTRP: A Study to Test the Efficacy and Safety of Bimekizumab in the Treatment of Subjects With Active Psoriatic Arthritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03895203	Population
117	NCT03347110	UCB Biopharma SRL. 2023 Dez 11. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Bimekizumab in Subjects With Psoriatic Arthritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03347110	Population
118	NCT04109976	UCB Biopharma SRL. 2023 Dez 11. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safe and Effective Use of the Prefilled Safety Syringe or the Auto-injector for the Subcutaneous Self-injection of Bimekizumab Solution by Subjects With Active Psoriatic Arthritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04109976	Population
119	NCT05292131	UCB Biopharma SRL. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: A Bioequivalence Study of Bimekizumab Given as 1x2mL or 2x1mL Subcutaneous Injection Using an Autoinjector in Healthy Study Participants. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05292131	Population
120	NCT03598790	UCB Biopharma SRL. 2024 Jan 8. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Adult Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03598790	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
121	NCT04436640	UCB Biopharma SRL. 2024 Jan 29. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Long-term Safety, Tolerability and Efficacy of Bimekizumab in Subjects With Active Axial Spondyloarthritis Including Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04436640	Population
122	NCT06011733	UCB Biopharma SRL. 2024 Feb 19. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Chinese Adult Study Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06011733	Population
123	NCT03928743	UCB Biopharma SRL. 2024 Feb 19. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Subjects With Active Ankylosing Spondylitis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03928743	Population
124	NCT04901195	UCB Biopharma SRL. 2024 Feb 27. WHO ICTRP: A Study to Test the Long-term Treatment of Bimekizumab in Study Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04901195	Vergleichstherapie
125	NL-OMON55807	UCB Biopharma SRL. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN SUBJECTS WITH ACTIVE ANKYLOSING SPONDYLITIS. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON55807	Population
126	NL-OMON55386	UCB Biopharma SRL. 2024 Feb 28. WHO ICTRP: A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF BIMEKIZUMAB IN SUBJECTS WITH ACTIVE NONRADIOGRAPHIC AXIAL SPONDYLOARTHRITIS. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON55386	Population
127	NCT04718896	UCB Biopharma SRL. 2024 Mrz 4. WHO ICTRP: A Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Two Doses of Bimekizumab in Adolescent Study Participants With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04718896	Population
128	NCT04009499	UCB Biopharma SRL. 2024 Mrz 18. WHO ICTRP: A Study to Assess the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of Bimekizumab in the Treatment of Subjects With Active Psoriatic Arthritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04009499	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
129	EUCTR2016-000393-37-BG	UCB BS. 2016 Sep 26. WHO ICTRP: A study to test the effectiveness of bimekizumab as a treatment for rheumatoid arthritis, to look for unwanted side effects and to measure how the drug is distributed, modified and cleared from the body. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000393-37-BG	Population
130	EUCTR2014-003307-30-HU	UCB Celltech, UK Registered Branch of UCB Pharma SA. 2017 Mai 22. WHO ICTRP: Multiple dose study of UCB4940 as add-on to Certolizumab Pegol in subjects with rheumatoid arthritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003307-30-HU	Population
131	JPRN-jRCT2080224964	UCB Japan Co. Ltd. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A Multicenter, Open-Label Extension Study to Assess the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Bimekizumab in the Treatment of Subjects With Active Psoriatic Arthritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224964	Population
132	JPRN-jRCT2080224002	UCB Japan Co. Ltd. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A multicenter, open-label study to assess the long-term safety, tolerability, and efficacy of bimekizumab in adult subjects with moderate to severe chronic plaque psoriasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224002	Population
133	JPRN-jRCT2080224634	UCB Japan Co. Ltd. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A MULTICENTER, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE PREFILLED SAFETY SYRINGE OR THE AUTO-INJECTOR FOR THE SUBCUTANEOUS SELF-INJECTION OF BIMEKIZUMAB SOLUTION BY SUBJECTS WITH MODERATE TO SEVERE CHRONIC PLAQUE PSORIASIS. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224634	Population
134	JPRN-jRCT2080225270	UCB Japan Co. Ltd. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab Compared to Placebo and an Active Comparator in Adult Subjects With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225270	Population
135	JPRN-jRCT2080224781	UCB Japan Co. Ltd. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Subjects With Active Ankylosing Spondylitis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224781	Population
136	JPRN-jRCT2080224782	UCB Japan Co. Ltd. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Subjects With Active Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224782	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
137	JPRN-jRCT2080224796	UCB Japan Co. Ltd. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Bimekizumab in the Treatment of Subjects With Active Psoriatic Arthritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224796	Population
138	JPRN-jRCT2080225318	UCB Japan Co. Ltd. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A study to evaluate the long-term safety, tolerability and efficacy of bimekizumab in subjects with active axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis and nonradiographic axial spondyloarthritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225318	Population
139	JPRN-jRCT2080225271	UCB Japan Co. Ltd. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A Study to Test the Efficacy and Safety of Bimekizumab in Study Participants With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080225271	Vergleichstherapie
140	JPRN-jRCT2080224795	UCB Japan Co. Ltd. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A Study to Test the Efficacy and Safety of Bimekizumab in the Treatment of Subjects With Active Psoriatic Arthritis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080224795	Population
<p>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i></p>			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-90 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-90 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Für die Nutzenbewertung wurde keine relevante Studie identifiziert, daher wird Anhang 4-E nicht ausgefüllt.

Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Für die Nutzenbewertung wurde keine relevante Studie identifiziert, daher wird Anhang 4-E nicht ausgefüllt.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Für die Nutzenbewertung wurde keine relevante Studie identifiziert, daher wird Anhang 4-F nicht ausgefüllt.

Tabelle 4-91 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Informationen

	Seite
Ergänzende Informationen zu opportunistischen Infektionen einschließlich Tuberkulose	233
Ergänzende Informationen zu MACE	252
Ergänzende Informationen zu Hypersensitivität einschließlich anaphylaktischer Reaktionen	253

Ergänzende Informationen zu opportunistischen Infektionen einschließlich Tuberkulose

Tabelle 4-92 (Anhang): präspezifizierte Suchkriterien zur Operationalisierung der opportunistischen Infektionen einschließlich Tuberkulose

Preferred Term (PT)	High Level Term (HLT)	High Level Group Term (HLGT)	System Organ Class (SOC)
Actinomycosis	Actinomycotic infectious disorders	Bacterial infectious disorders	Infections and infestations
Actinomycotic abdominal infection	Peritoneal infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Actinomycotic abdominal infection	Actinomycotic infectious disorders	Bacterial infectious disorders	Infections and infestations
Actinomycotic pulmonary infection	Actinomycotic infectious disorders	Bacterial infectious disorders	Infections and infestations
Actinomycotic pulmonary infection	Fungal lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Actinomycotic skin infection	Actinomycotic infectious disorders	Bacterial infectious disorders	Infections and infestations
Actinomycotic skin infection	Skin and subcutaneous tissue bacterial infections	Skin and subcutaneous tissue infections and infestations	Skin and subcutaneous tissue disorders
Acute pulmonary histoplasmosis	Histoplasma infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Acute pulmonary histoplasmosis	Fungal lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Adrenal gland tuberculosis	Adrenal gland disorders NEC	Adrenal gland disorders	Endocrine disorders
Adrenal gland tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Arthritis fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Arthritis fungal	Infectious arthritis	Joint disorders	Musculoskeletal and connective tissue disorders
Arthritis salmonella	Salmonella infections	Bacterial infectious disorders	Infections and infestations
Arthritis salmonella	Infectious arthritis	Joint disorders	Musculoskeletal and connective tissue disorders
Atypical mycobacterial infection	Atypical mycobacterial infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Atypical mycobacterial lymphadenitis	Lymphatic system disorders NEC	Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders	Blood and lymphatic system disorders
Atypical mycobacterial lymphadenitis	Atypical mycobacterial infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Atypical mycobacterial pneumonia	Atypical mycobacterial infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Atypical mycobacterial pneumonia	Bacterial lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Atypical mycobacterium pericarditis	Infectious pericarditis	Pericardial disorders	Cardiac disorders

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Preferred Term (PT)	High Level Term (HLT)	High Level Group Term (HLGT)	System Organ Class (SOC)
Atypical mycobacterium pericarditis	Atypical mycobacterial infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Biliary tract infection cryptosporidial	Bile duct infections and inflammations	Bile duct disorders	Hepatobiliary disorders
Biliary tract infection cryptosporidial	Cryptosporidia infections	Protozoal infectious disorders	Infections and infestations
Biliary tract infection fungal	Bile duct infections and inflammations	Bile duct disorders	Hepatobiliary disorders
Biliary tract infection fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Blastomycosis	Blastomyces infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Bone tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Bone tuberculosis	Bone and joint infections (excl arthritis)	Bone disorders (excl congenital and fractures)	Musculoskeletal and connective tissue disorders
Bovine tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Bronchitis fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Bronchitis fungal	Fungal lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Bronchopulmonary aspergillosis	Aspergillus infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Bronchopulmonary aspergillosis	Fungal lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Bronchopulmonary aspergillosis allergic	Eosinophilic disorders	White blood cell disorders	Blood and lymphatic system disorders
Bronchopulmonary aspergillosis allergic	Allergic conditions NEC	Allergic conditions	Immune system disorders
Bronchopulmonary aspergillosis allergic	Aspergillus infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Bronchopulmonary aspergillosis allergic	Lower respiratory tract infections NEC	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Brucella sepsis	Brucella infections	Bacterial infectious disorders	Infections and infestations
Campylobacter sepsis	Campylobacter infections	Bacterial infectious disorders	Infections and infestations
Candida endophthalmitis	Ocular infections, inflammations and associated manifestations	Ocular infections, irritations and inflammations	Eye disorders
Candida endophthalmitis	Candida infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Candida osteomyelitis	Candida infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Candida osteomyelitis	Bone and joint infections (excl arthritis)	Bone disorders (excl congenital and fractures)	Musculoskeletal and connective tissue disorders
Candida pneumonia	Candida infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Preferred Term (PT)	High Level Term (HLT)	High Level Group Term (HLGT)	System Organ Class (SOC)
Candida pneumonia	Fungal lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Candida retinitis	Retinal, choroid and vitreous infections and inflammations	Ocular infections, irritations and inflammations	Eye disorders
Candida retinitis	Candida infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Candida sepsis	Candida infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Central nervous system fungal infection	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Central nervous system fungal infection	Nervous system infections NEC	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Cerebral aspergillosis	Aspergillus infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Cerebral aspergillosis	Nervous system infections NEC	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Cerebral fungal infection	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Cerebral fungal infection	Nervous system infections NEC	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Cerebral malaria	Plasmodia infections	Protozoal infectious disorders	Infections and infestations
Cerebral malaria	Encephalitis nonviral infectious	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Cerebral toxoplasmosis	Toxoplasma infections	Protozoal infectious disorders	Infections and infestations
Cerebral toxoplasmosis	Encephalitis nonviral infectious	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Choroid tubercles	Retinal, choroid and vitreous infections and inflammations	Ocular infections, irritations and inflammations	Eye disorders
Choroid tubercles	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Chronic pulmonary histoplasmosis	Histoplasma infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Chronic pulmonary histoplasmosis	Fungal lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Coccidioides encephalitis	Coccidioides infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Coccidioides encephalitis	Encephalitis nonviral infectious	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Coccidioidomycosis	Coccidioides infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Coccidioidomycosis	Fungal lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Preferred Term (PT)	High Level Term (HLT)	High Level Group Term (HLGT)	System Organ Class (SOC)
Colitis herpes	Intestinal infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Colitis herpes	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Congenital tuberculosis	Mycobacterial infections congenital	Infections and infestations congenital	Congenital, familial and genetic disorders
Congenital tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Congenital tuberculosis	Congenital neonatal infections	Neonatal and perinatal conditions	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions
Conjunctivitis tuberculous	Conjunctival infections, irritations and inflammations	Ocular infections, irritations and inflammations	Eye disorders
Conjunctivitis tuberculous	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Cryptococcal fungaemia	Cryptococcal infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Cryptococcosis	Cryptococcal infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Cryptosporidiosis infection	Gastric and gastroenteric infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Cryptosporidiosis infection	Cryptosporidia infections	Protozoal infectious disorders	Infections and infestations
Cutaneous coccidioidomycosis	Coccidioides infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Cutaneous coccidioidomycosis	Skin and subcutaneous tissue fungal infections	Skin and subcutaneous tissue infections and infestations	Skin and subcutaneous tissue disorders
Cutaneous tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Cutaneous tuberculosis	Skin and subcutaneous tissue bacterial infections	Skin and subcutaneous tissue infections and infestations	Skin and subcutaneous tissue disorders
Disseminated Bacillus Calmette-Guerin infection	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Disseminated Bacillus Calmette-Guerin infection	Vaccination related complications	Procedural related injuries and complications NEC	Injury, poisoning and procedural complications
Disseminated cryptococcosis	Cryptococcal infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Disseminated tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Ear tuberculosis	Ear disorders NEC	Aural disorders NEC	Ear and labyrinth disorders
Ear tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Encephalitis fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Encephalitis fungal	Encephalitis nonviral infectious	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Endocarditis candida	Endocardial fungal infections	Endocardial disorders	Cardiac disorders

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Preferred Term (PT)	High Level Term (HLT)	High Level Group Term (HLGT)	System Organ Class (SOC)
Endocarditis candida	Candida infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Endocarditis histoplasma	Endocarditis NEC	Endocardial disorders	Cardiac disorders
Endocarditis histoplasma	Histoplasma infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Enterocolitis fungal	Intestinal infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Enterocolitis fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Epididymitis blastomyces	Blastomyces infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Epididymitis blastomyces	Testicular and epididymal infections and inflammations	Male reproductive tract infections and inflammations	Reproductive system and breast disorders
Epididymitis tuberculous	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Epididymitis tuberculous	Testicular and epididymal infections and inflammations	Male reproductive tract infections and inflammations	Reproductive system and breast disorders
Erythema induratum	Allergic conditions NEC	Allergic conditions	Immune system disorders
Erythema induratum	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Erythema induratum	Panniculitides	Skin and subcutaneous tissue disorders NEC	Skin and subcutaneous tissue disorders
Erythema induratum	Vasculitides NEC	Vascular inflammations	Vascular disorders
Exserohilum infection	Exserohilum infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Extrapulmonary tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Eye infection toxoplasmal	Ocular infections, inflammations and associated manifestations	Ocular infections, irritations and inflammations	Eye disorders
Eye infection toxoplasmal	Toxoplasma infections	Protozoal infectious disorders	Infections and infestations
Female genital tract tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Female genital tract tuberculosis	Pelvic and site unspecified infections and inflammations	Female reproductive tract infections and inflammations	Reproductive system and breast disorders
Fungal abscess central nervous system	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Fungal abscess central nervous system	Central nervous system abscesses	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Fungal endocarditis	Endocardial fungal infections	Endocardial disorders	Cardiac disorders
Fungal endocarditis	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Fungal labyrinthitis	Inner ear infections and inflammations	Inner ear and VIIIth cranial nerve disorders	Ear and labyrinth disorders
Fungal labyrinthitis	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Preferred Term (PT)	High Level Term (HLT)	High Level Group Term (HLGT)	System Organ Class (SOC)
Fungal oesophagitis	Oesophageal infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Fungal oesophagitis	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Fungal peritonitis	Peritoneal infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Fungal peritonitis	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Fungal pharyngitis	Oral soft tissue infections	Oral soft tissue conditions	Gastrointestinal disorders
Fungal pharyngitis	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Fungal pharyngitis	Upper respiratory tract infections NEC	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Fungal retinitis	Retinal, choroid and vitreous infections and inflammations	Ocular infections, irritations and inflammations	Eye disorders
Fungal retinitis	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Fungal sepsis	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Fungal tracheitis	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Fungal tracheitis	Upper respiratory tract infections NEC	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Fusarium infection	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Gastritis fungal	Gastric and gastroenteric infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Gastritis fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Gastritis herpes	Gastric and gastroenteric infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Gastritis herpes	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Gastroenteritis cryptococcal	Gastric and gastroenteric infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Gastroenteritis cryptococcal	Cryptococcal infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Gastroenteritis cryptosporidial	Gastric and gastroenteric infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Gastroenteritis cryptosporidial	Cryptosporidia infections	Protozoal infectious disorders	Infections and infestations
Gastrointestinal candidiasis	Gastrointestinal infections, site unspecified	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal candidiasis	Candida infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Gastrointestinal fungal infection	Gastrointestinal infections, site unspecified	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Gastrointestinal fungal infection	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Hepatic candidiasis	Hepatic infections (excl viral)	Hepatic and hepatobiliary disorders	Hepatobiliary disorders

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Preferred Term (PT)	High Level Term (HLT)	High Level Group Term (HLGT)	System Organ Class (SOC)
Hepatic candidiasis	Candida infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Hepatic infection fungal	Hepatic infections (excl viral)	Hepatic and hepatobiliary disorders	Hepatobiliary disorders
Hepatic infection fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Hepatitis toxoplasmal	Hepatic infections (excl viral)	Hepatic and hepatobiliary disorders	Hepatobiliary disorders
Hepatitis toxoplasmal	Toxoplasma infections	Protozoal infectious disorders	Infections and infestations
Hepatosplenic candidiasis	Spleen disorders	Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders	Blood and lymphatic system disorders
Hepatosplenic candidiasis	Hepatic infections (excl viral)	Hepatic and hepatobiliary disorders	Hepatobiliary disorders
Hepatosplenic candidiasis	Candida infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Herpes oesophagitis	Oesophageal infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Herpes oesophagitis	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Herpes pharyngitis	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Herpes pharyngitis	Viral upper respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Herpes sepsis	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Herpes simplex colitis	Intestinal infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Herpes simplex colitis	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Herpes simplex colitis	Gastrointestinal and hepatobiliary procedural complications	Procedural related injuries and complications NEC	Injury, poisoning and procedural complications
Herpes simplex encephalitis	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Herpes simplex encephalitis	Encephalitis of viral origin	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Herpes simplex gastritis	Gastric and gastroenteric infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Herpes simplex gastritis	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Herpes simplex gastritis	Gastrointestinal and hepatobiliary procedural complications	Procedural related injuries and complications NEC	Injury, poisoning and procedural complications
Herpes simplex hepatitis	Hepatic viral infections	Hepatic and hepatobiliary disorders	Hepatobiliary disorders
Herpes simplex hepatitis	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Herpes simplex meningitis	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Herpes simplex meningitis	Meningeal viral infections	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Preferred Term (PT)	High Level Term (HLT)	High Level Group Term (HLGT)	System Organ Class (SOC)
Herpes simplex meningoencephalitis	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Herpes simplex meningoencephalitis	Encephalitis of viral origin	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Herpes simplex meningomyelitis	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Herpes simplex meningomyelitis	Spinal cord and nerve root disorders NEC	Spinal cord and nerve root disorders	Nervous system disorders
Herpes simplex pneumonia	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Herpes simplex pneumonia	Viral lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Herpes simplex sepsis	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Herpes simplex visceral	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Herpes zoster cutaneous disseminated	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Herpes zoster cutaneous disseminated	Skin and subcutaneous tissue viral infections	Skin and subcutaneous tissue infections and infestations	Skin and subcutaneous tissue disorders
Herpes zoster disseminated	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Herpes zoster meningitis	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Herpes zoster meningitis	Meningeal viral infections	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Herpes zoster meningoencephalitis	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Herpes zoster meningoencephalitis	Encephalitis of viral origin	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Herpes zoster meningomyelitis	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Herpes zoster meningomyelitis	Spinal cord and nerve root disorders NEC	Spinal cord and nerve root disorders	Nervous system disorders
Histoplasmosis	Histoplasma infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Histoplasmosis cutaneous	Histoplasma infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Histoplasmosis cutaneous	Skin and subcutaneous tissue fungal infections	Skin and subcutaneous tissue infections and infestations	Skin and subcutaneous tissue disorders
Histoplasmosis disseminated	Histoplasma infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Immune reconstitution inflammatory syndrome associated tuberculosis	Withdrawal and rebound effects	Therapeutic and nontherapeutic effects (excl toxicity)	General disorders and administration site conditions
Immune reconstitution inflammatory syndrome associated tuberculosis	Immune and associated conditions NEC	Immune disorders NEC	Immune system disorders

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Preferred Term (PT)	High Level Term (HLT)	High Level Group Term (HLGT)	System Organ Class (SOC)
Immune reconstitution inflammatory syndrome associated tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Intestinal tuberculosis	Intestinal infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Intestinal tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Isosporiasis	Gastrointestinal infections, site unspecified	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Isosporiasis	Isospora infections	Protozoal infectious disorders	Infections and infestations
JC virus infection	Polyomavirus infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Joint tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Joint tuberculosis	Bone and joint infections (excl arthritis)	Bone disorders (excl congenital and fractures)	Musculoskeletal and connective tissue disorders
Laryngitis fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Laryngitis fungal	Upper respiratory tract infections NEC	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Listeria encephalitis	Listeria infections	Bacterial infectious disorders	Infections and infestations
Listeria encephalitis	Encephalitis nonviral infectious	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Listeria sepsis	Listeria infections	Bacterial infectious disorders	Infections and infestations
Lower respiratory tract infection fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Lower respiratory tract infection fungal	Fungal lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Lupus vulgaris	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Lupus vulgaris	Skin and subcutaneous tissue bacterial infections	Skin and subcutaneous tissue infections and infestations	Skin and subcutaneous tissue disorders
Lymph node tuberculosis	Lymphatic system disorders NEC	Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders	Blood and lymphatic system disorders
Lymph node tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Lymphadenitis fungal	Lymphatic system disorders NEC	Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders	Blood and lymphatic system disorders
Lymphadenitis fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Malarial myocarditis	Infectious myocarditis	Myocardial disorders	Cardiac disorders
Malarial myocarditis	Plasmodia infections	Protozoal infectious disorders	Infections and infestations

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Preferred Term (PT)	High Level Term (HLT)	High Level Group Term (HLGT)	System Organ Class (SOC)
Male genital tract tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Male genital tract tuberculosis	Penile and scrotal infections and inflammations	Male reproductive tract infections and inflammations	Reproductive system and breast disorders
Mastitis fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Mastitis fungal	Breast infections and inflammations	Breast disorders	Reproductive system and breast disorders
Meningitis aspergillus	Aspergillus infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Meningitis aspergillus	Meningeal fungal infections	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Meningitis candida	Candida infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Meningitis candida	Meningeal fungal infections	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Meningitis coccidioides	Coccidioides infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Meningitis coccidioides	Meningeal fungal infections	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Meningitis cryptococcal	Cryptococcal infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Meningitis cryptococcal	Meningeal fungal infections	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Meningitis exserohilum	Exserohilum infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Meningitis exserohilum	Meningeal fungal infections	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Meningitis fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Meningitis fungal	Meningeal fungal infections	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Meningitis herpes	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Meningitis herpes	Meningeal viral infections	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Meningitis histoplasma	Histoplasma infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Meningitis histoplasma	Meningeal fungal infections	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Meningitis leptospiral	Leptospira infections	Bacterial infectious disorders	Infections and infestations
Meningitis leptospiral	Meningeal bacterial infections	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Meningitis listeria	Listeria infections	Bacterial infectious disorders	Infections and infestations

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Preferred Term (PT)	High Level Term (HLT)	High Level Group Term (HLGT)	System Organ Class (SOC)
Meningitis listeria	Meningeal bacterial infections	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Meningitis toxoplasmal	Toxoplasma infections	Protozoal infectious disorders	Infections and infestations
Meningitis toxoplasmal	Meningitis NEC	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Meningitis tuberculous	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Meningitis tuberculous	Meningeal bacterial infections	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Meningoencephalitis herpes simplex neonatal	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Meningoencephalitis herpes simplex neonatal	Encephalitis of viral origin	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Meningoencephalitis herpes simplex neonatal	Neonatal infections (excl congenital infections)	Neonatal and perinatal conditions	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions
Meningoencephalitis herpetic	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Meningoencephalitis herpetic	Encephalitis of viral origin	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Meningomyelitis herpes	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Meningomyelitis herpes	Spinal cord and nerve root disorders NEC	Spinal cord and nerve root disorders	Nervous system disorders
Microsporidia infection	Protozoal infections NEC	Protozoal infectious disorders	Infections and infestations
Mucocutaneous leishmaniasis	Leishmania infections	Protozoal infectious disorders	Infections and infestations
Mucocutaneous leishmaniasis	Skin and subcutaneous arthropod and parasitic infestations	Skin and subcutaneous tissue infections and infestations	Skin and subcutaneous tissue disorders
Mucormycosis	Oral soft tissue infections	Oral soft tissue conditions	Gastrointestinal disorders
Mucormycosis	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Mucormycosis	Nervous system infections NEC	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Mucormycosis	Upper respiratory tract infections NEC	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Mycobacterial infection	Atypical mycobacterial infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Mycobacterial peritonitis	Peritoneal infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Mycobacterial peritonitis	Atypical mycobacterial infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Mycobacterium abscessus infection	Atypical mycobacterial infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Preferred Term (PT)	High Level Term (HLT)	High Level Group Term (HLGT)	System Organ Class (SOC)
Mycobacterium avium complex immune restoration disease	Immunodeficiency disorders NEC	Immunodeficiency syndromes	Immune system disorders
Mycobacterium avium complex immune restoration disease	Atypical mycobacterial infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Mycobacterium avium complex infection	Atypical mycobacterial infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Mycobacterium chelonae infection	Atypical mycobacterial infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Mycobacterium fortuitum infection	Atypical mycobacterial infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Mycobacterium kansasii infection	Atypical mycobacterial infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Mycobacterium marinum infection	Atypical mycobacterial infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Mycobacterium ulcerans infection	Atypical mycobacterial infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Mycobacterium ulcerans infection	Skin and subcutaneous tissue ulcerations	Skin and subcutaneous tissue disorders NEC	Skin and subcutaneous tissue disorders
Mycotic endophthalmitis	Ocular infections, inflammations and associated manifestations	Ocular infections, irritations and inflammations	Eye disorders
Mycotic endophthalmitis	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Mycotoxicosis	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Mycotoxicosis	Poisoning and toxicity	Exposures, chemical injuries and poisoning	Injury, poisoning and procedural complications
Myocarditis mycotic	Infectious myocarditis	Myocardial disorders	Cardiac disorders
Myocarditis mycotic	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Myocarditis toxoplasmal	Infectious myocarditis	Myocardial disorders	Cardiac disorders
Myocarditis toxoplasmal	Toxoplasma infections	Protozoal infectious disorders	Infections and infestations
Necrotising fasciitis fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Necrotising fasciitis fungal	Musculoskeletal and connective tissue infections and inflammations NEC	Musculoskeletal and connective tissue disorders NEC	Musculoskeletal and connective tissue disorders
Neurocryptococcosis	Cryptococcal infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Neurocryptococcosis	Nervous system infections NEC	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Nocardia sepsis	Nocardia infections	Bacterial infectious disorders	Infections and infestations
Nocardiosis	Nocardia infections	Bacterial infectious disorders	Infections and infestations
Oesophageal candidiasis	Oesophageal infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Preferred Term (PT)	High Level Term (HLT)	High Level Group Term (HLGT)	System Organ Class (SOC)
Oesophageal candidiasis	Candida infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Oesophageal tuberculosis	Oesophageal infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Oesophageal tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Opportunistic infection	Infections NEC	Infections - pathogen unspecified	Infections and infestations
Oral tuberculosis	Oral soft tissue infections	Oral soft tissue conditions	Gastrointestinal disorders
Oral tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Oro-pharyngeal aspergillosis	Oral soft tissue infections	Oral soft tissue conditions	Gastrointestinal disorders
Oro-pharyngeal aspergillosis	Aspergillus infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Oro-pharyngeal aspergillosis	Upper respiratory tract infections NEC	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Oropharyngeal candidiasis	Oral soft tissue infections	Oral soft tissue conditions	Gastrointestinal disorders
Oropharyngeal candidiasis	Candida infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Oropharyngeal candidiasis	Upper respiratory tract infections NEC	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Oropharyngitis fungal	Oral soft tissue infections	Oral soft tissue conditions	Gastrointestinal disorders
Oropharyngitis fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Oropharyngitis fungal	Upper respiratory tract infections NEC	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Osteomyelitis blastomyces	Blastomyces infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Osteomyelitis blastomyces	Bone and joint infections (excl arthritis)	Bone disorders (excl congenital and fractures)	Musculoskeletal and connective tissue disorders
Osteomyelitis fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Osteomyelitis fungal	Bone and joint infections (excl arthritis)	Bone disorders (excl congenital and fractures)	Musculoskeletal and connective tissue disorders
Osteomyelitis salmonella	Salmonella infections	Bacterial infectious disorders	Infections and infestations
Osteomyelitis salmonella	Bone and joint infections (excl arthritis)	Bone disorders (excl congenital and fractures)	Musculoskeletal and connective tissue disorders
Pancreatitis fungal	Acute and chronic pancreatitis	Exocrine pancreas conditions	Gastrointestinal disorders
Pancreatitis fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Paracoccidioides infection	Paracoccidioides infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Pericarditis fungal	Infectious pericarditis	Pericardial disorders	Cardiac disorders

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Preferred Term (PT)	High Level Term (HLT)	High Level Group Term (HLGT)	System Organ Class (SOC)
Pericarditis fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Pericarditis histoplasma	Infectious pericarditis	Pericardial disorders	Cardiac disorders
Pericarditis histoplasma	Histoplasma infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Pericarditis tuberculous	Infectious pericarditis	Pericardial disorders	Cardiac disorders
Pericarditis tuberculous	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Peritoneal candidiasis	Peritoneal infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Peritoneal candidiasis	Candida infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Peritoneal tuberculosis	Peritoneal infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Peritoneal tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Pneumocystis jirovecii infection	Pneumocystis infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Pneumocystis jirovecii pneumonia	Pneumocystis infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Pneumocystis jirovecii pneumonia	Fungal lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Pneumonia blastomyces	Blastomyces infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Pneumonia blastomyces	Fungal lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Pneumonia cryptococcal	Cryptococcal infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Pneumonia cryptococcal	Fungal lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Pneumonia fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Pneumonia fungal	Fungal lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Pneumonia herpes viral	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Pneumonia herpes viral	Viral lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Pneumonia salmonella	Salmonella infections	Bacterial infectious disorders	Infections and infestations
Pneumonia salmonella	Bacterial lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Pneumonia toxoplasmal	Toxoplasma infections	Protozoal infectious disorders	Infections and infestations
Pneumonia toxoplasmal	Parasitic lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Preferred Term (PT)	High Level Term (HLT)	High Level Group Term (HLGT)	System Organ Class (SOC)
Presumed ocular histoplasmosis syndrome	Retinal, choroid and vitreous infections and inflammations	Ocular infections, irritations and inflammations	Eye disorders
Presumed ocular histoplasmosis syndrome	Histoplasma infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Progressive multifocal leukoencephalopathy	Polyomavirus infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Progressive multifocal leukoencephalopathy	Demyelinating disorders NEC	Demyelinating disorders	Nervous system disorders
Prostatitis tuberculous	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Prostatitis tuberculous	Prostate and seminal vesicles infections and inflammations	Male reproductive tract infections and inflammations	Reproductive system and breast disorders
Pseudallescheria sepsis	Pseudallescheria infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Pulmonary mycosis	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Pulmonary mycosis	Fungal lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Pulmonary trichosporonosis	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Pulmonary trichosporonosis	Fungal lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Pulmonary tuberculoma	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Pulmonary tuberculoma	Bacterial lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Pulmonary tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Pulmonary tuberculosis	Bacterial lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Pyelonephritis fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Pyelonephritis fungal	Renal infections and inflammations (excl nephritis)	Renal disorders (excl nephropathies)	Renal and urinary disorders
Renal tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Renal tuberculosis	Renal infections and inflammations (excl nephritis)	Renal disorders (excl nephropathies)	Renal and urinary disorders
Respiratory moniliasis	Candida infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Respiratory moniliasis	Fungal lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Respiratory tract infection fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Preferred Term (PT)	High Level Term (HLT)	High Level Group Term (HLGT)	System Organ Class (SOC)
Respiratory tract infection fungal	Respiratory tract infections NEC	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Retinitis histoplasma	Retinal, choroid and vitreous infections and inflammations	Ocular infections, irritations and inflammations	Eye disorders
Retinitis histoplasma	Histoplasma infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Salmonella bacteraemia	Salmonella infections	Bacterial infectious disorders	Infections and infestations
Salmonella sepsis	Salmonella infections	Bacterial infectious disorders	Infections and infestations
Salpingitis tuberculous	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Salpingitis tuberculous	Fallopian tube and ovary infections and inflammations	Female reproductive tract infections and inflammations	Reproductive system and breast disorders
Silicotuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Silicotuberculosis	Chest and lung injuries NEC	Injuries NEC	Injury, poisoning and procedural complications
Silicotuberculosis	Occupational parenchymal lung disorders	Lower respiratory tract disorders (excl obstruction and infection)	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Sinusitis aspergillus	Aspergillus infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Sinusitis aspergillus	Upper respiratory tract infections NEC	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Sinusitis fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Sinusitis fungal	Upper respiratory tract infections NEC	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Spleen tuberculosis	Spleen disorders	Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders	Blood and lymphatic system disorders
Spleen tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Splenic candidiasis	Spleen disorders	Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders	Blood and lymphatic system disorders
Splenic candidiasis	Candida infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Splenic infection fungal	Spleen disorders	Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders	Blood and lymphatic system disorders
Splenic infection fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Superinfection fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Superinfection mycobacterial	Atypical mycobacterial infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Systemic candida	Candida infections	Fungal infectious disorders	Infections and infestations

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Preferred Term (PT)	High Level Term (HLT)	High Level Group Term (HLGT)	System Organ Class (SOC)
Systemic mycosis	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Thyroid tuberculosis	Acute and chronic thyroiditis	Thyroid gland disorders	Endocrine disorders
Thyroid tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Tonsillitis fungal	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Tonsillitis fungal	Upper respiratory tract infections NEC	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Tuberculoma of central nervous system	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Tuberculoma of central nervous system	Nervous system infections NEC	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Tuberculosis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Tuberculosis bladder	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Tuberculosis bladder	Bladder infections and inflammations	Bladder and bladder neck disorders (excl calculi)	Renal and urinary disorders
Tuberculosis gastrointestinal	Gastrointestinal infections, site unspecified	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Tuberculosis gastrointestinal	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Tuberculosis liver	Hepatic infections (excl viral)	Hepatic and hepatobiliary disorders	Hepatobiliary disorders
Tuberculosis liver	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Tuberculosis of central nervous system	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Tuberculosis of central nervous system	Nervous system infections NEC	Central nervous system infections and inflammations	Nervous system disorders
Tuberculosis of eye	Ocular infections, inflammations and associated manifestations	Ocular infections, irritations and inflammations	Eye disorders
Tuberculosis of eye	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Tuberculosis of genitourinary system	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Tuberculosis of genitourinary system	Genitourinary tract infections and inflammations NEC	Genitourinary tract disorders NEC	Renal and urinary disorders
Tuberculosis of genitourinary system	Reproductive tract infections and inflammations NEC	Reproductive tract disorders NEC	Reproductive system and breast disorders
Tuberculosis of intrathoracic lymph nodes	Lymphatic system disorders NEC	Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders	Blood and lymphatic system disorders

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Preferred Term (PT)	High Level Term (HLT)	High Level Group Term (HLGT)	System Organ Class (SOC)
Tuberculosis of intrathoracic lymph nodes	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Tuberculosis of peripheral lymph nodes	Lymphatic system disorders NEC	Spleen, lymphatic and reticuloendothelial system disorders	Blood and lymphatic system disorders
Tuberculosis of peripheral lymph nodes	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Tuberculosis ureter	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Tuberculosis ureter	Ureteric disorders NEC	Ureteric disorders	Renal and urinary disorders
Tuberculous endometritis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Tuberculous endometritis	Uterine infections and inflammations (excl cervix)	Female reproductive tract infections and inflammations	Reproductive system and breast disorders
Tuberculous laryngitis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Tuberculous laryngitis	Bacterial upper respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Tuberculous pleurisy	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Tuberculous pleurisy	Pleural infections and inflammations	Pleural disorders	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Tuberculous tenosynovitis	Tuberculous infections	Mycobacterial infectious disorders	Infections and infestations
Tuberculous tenosynovitis	Tendon disorders	Tendon, ligament and cartilage disorders	Musculoskeletal and connective tissue disorders
Upper respiratory fungal infection	Fungal infections NEC	Fungal infectious disorders	Infections and infestations
Upper respiratory fungal infection	Upper respiratory tract infections NEC	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Varicella zoster gastritis	Gastric and gastroenteric infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Varicella zoster gastritis	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Varicella zoster gastritis	Gastrointestinal and hepatobiliary procedural complications	Procedural related injuries and complications NEC	Injury, poisoning and procedural complications
Varicella zoster oesophagitis	Oesophageal infections	Gastrointestinal infections	Gastrointestinal disorders
Varicella zoster oesophagitis	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Varicella zoster oesophagitis	Gastrointestinal and hepatobiliary procedural complications	Procedural related injuries and complications NEC	Injury, poisoning and procedural complications
Varicella zoster pneumonia	Herpes viral infections	Viral infectious disorders	Infections and infestations
Varicella zoster pneumonia	Viral lower respiratory tract infections	Respiratory tract infections	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Preferred Term (PT)	High Level Term (HLT)	High Level Group Term (HLGT)	System Organ Class (SOC)
Visceral leishmaniasis	Leishmania infections	Protozoal infectious disorders	Infections and infestations

Ergänzende Informationen zu MACE

Tabelle 4-93 (Anhang): Kategorien der Ereignisse, die durch ein externes unabhängiges Komitee als MACE klassifiziert werden konnten.

Beschreibung
Nicht tödlicher Myokardinfarkt
Nicht-tödlicher Schlaganfall: Hämorrhagisch
Nicht-tödlicher Schlaganfall: ischämisch
Nicht-tödlicher Schlaganfall: embolisch
Nicht-tödlicher Schlaganfall: unbestimmbar
Krankenhausaufenthalt oder Notaufnahme bei instabiler Angina pectoris mit dringender Revaskularisierung
Krankenhausaufenthalt oder Notaufnahme bei instabiler Angina pectoris ohne dringende Revaskularisierung
Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz
Transitorische Ischämische Attacke
Koronare Revaskularisationsverfahren (z. B. perkutane Koronarintervention, Koronararterien-Bypass-Transplantation)
Dringende Revaskularisationseingriffe (d. h. aufgrund von Symptomen einer Hirnischämie oder eines drohenden Infarkts)
Arrhythmie (nicht in Verbindung mit Ischämie)
Peripheres arterielles Ereignis
Venöses thromboembolisches Ereignis: Lungenembolie
Venöses thromboembolisches Ereignis: tiefe Venenthrombose
Venöses thromboembolisches Ereignis: Lungenembolie und tiefe Venenthrombose
Sonstiges kardiovaskuläres Ereignis
Tod durch Myokardinfarkt
Tod durch Schlaganfall
Plötzlicher Herztod
Andere kardiovaskulären Todesfälle (z. B. Herzinsuffizienz, Lungenembolie, kardiovaskulärer Eingriff)
Kardiovaskulär: Unbestimmte Todesursache (d. h. Todesursache unbekannt)
Nicht-kardiovaskulärer Tod
Nicht-kardiovaskuläres Ereignis
Unzureichende Informationen zur Urteilsfindung

Ergänzende Informationen zu Hypersensitivität einschließlich anaphylaktischer Reaktionen

Tabelle 4-94 (Anhang): PT für die Dokumentation anaphylaktischer Reaktionen mithilfe des MedDRA Anaphylaxie Algorithmus

Kategorie A (anaphylaktische Reaktionen) enge Suche	Kategorie B (obere Atemwege/ respiratorisch) breite Suche	Kategorie C (Angioödem/Urtikaria/ Pruritus/Flush) breite Suche	Kategorie D (kardiovaskulär/ Hypotonie) breite Suche
Anaphylaktische Reaktion Anaphylaktischer Schock Anaphylaktische Trans- fusionsreaktion Anaphylaktoide Reaktion Anaphylaktoider Schock Kreislaufkollaps Dialysenmembranreaktion Kounis-Syndrom Schock Schocksymptom Typ-I-Allergie	Akute respiratorische In- suffizienz Asthma Bronchialödem Bronchospasmus Herz- und Atem-Distress Brustkorbbeschwerden Ersticken Gefühl des Erstickens Zirkumorales Ödem Husten Zyanose Dyspnoe Hyperventilation Unregelmäßige Atmung Laryngeale Dyspnoe Kehlkopfödem Laryngospasmus Laryngotracheales Ödem Schwellung im Mund Obstruktion der oberen Atemwege Ödem des Mundes Oropharyngealspasmus Oropharyngeale Schwellung Atemstillstand Atemstörung Respiratorische Insuffizienz Reversible Atemwegs- obstruktion Fremdkörpergefühl Niesen Stridor Geschwollene Zunge Tachypnoe	Allergisches Ödem Angioödem Erythem Augenödem Augenjucken Schwellung des Auges Augenlidödem Gesichtsödem Flush Generalisiertes Erythem Urtikaria an der Injektionsstelle Lippenödem Lippe geschwollen Nodulärer Ausschlag Okuläre Hyperämie Ödem Periorbitalödem Pruritus Allergischer Pruritus Pruritus generalisiert Ausschlag Erythematöser Haut- ausschlag Ausschlag generalisiert Ausschlag mit Juckreiz Hautschwellung Schwellung Schwellendes Gesicht Urtikaria Lichen urticatus	Blutdruck erniedrigt Blutdruck diastolisch erniedrigt Blutdruck systolisch erniedrigt Herzstillstand Herz- und Atemstillstand Kardiovaskuläre Insuffizienz Diastolische Hypotonie Hypotonie

Kategorie A (anaphylaktische Reaktionen) enge Suche	Kategorie B (obere Atemwege/ respiratorisch) breite Suche	Kategorie C (Angioödem/Urtikaria/ Pruritus/Flush) breite Suche	Kategorie D (kardiovaskulär/ Hypotonie) breite Suche
	Engegefühl des Halses Zungenödem Luftröhrenobstruktion Ödem der Luftröhre Obstruktion der oberen Luftwege Giemen		