▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bimzelx® 160 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Bimzelx® 160 mg Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Bimzelx 160 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 160 mg Bimekizumab in 1 ml Lösung.

Bimzelx 160 mg Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 160 mg Bimekizumab in 1 ml Lösung.

Bimekizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, hergestellt mittels rekombinanter DNA-Technologie in gentechnisch modifizierten Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zelllinie).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)
Die Lösung ist klar bis leicht opaleszent und, farblos bis schwach bräunlich-gelb.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Plaque-Psoriasis

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

Psoriasis-Arthritis

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

Axiale Spondyloarthritis

Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA)

Bimzelx wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, nachgewiesen durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT), die auf nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs oder *non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAIDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Ankylosierende Spondylitis (AS, röntgenologische axiale Spondyloarthritis)

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

Hidradenitis suppurativa (HS)

Bimzelx wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver mittelschwerer bis schwerer Hidradenitis suppurativa (Acne inversa), die auf eine konventionelle systemische HS-Therapie unzureichend angesprochen haben (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Bimzelx ist zur Anwendung unter Anleitung und Überwachung durch einen Arzt vorgesehen, der in der Diagnose und Behandlung der Erkrankungen erfahren ist, für die Bimzelx indiziert ist.

Dosierung

Plaque-Psoriasis

Die empfohlene Dosis für erwachsene Patienten mit Plaque-Psoriasis beträgt 320 mg (verabreicht als 2 subkutane Injektionen zu jeweils 160 mg) in Woche 0, 4, 8, 12, 16 und danach alle 8 Wochen.

Psoriasis-Arthritis

Die empfohlene Dosis für erwachsene Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis beträgt 160 mg (verabreicht als 1 subkutane Injektion von 160 mg) alle 4 Wochen.
Für Psoriasis-Arthritis-Patienten mit gleichzeitig bestehender mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis ist die empfohlene Dosis die gleiche wie für Plaque-Psoriasis [320 mg (verabreicht als 2 subkutane Injektionen zu jeweils 160 mg) in Woche 0, 4, 8, 12, 16 und danach alle 8 Wochen]. Nach 16 Wochen wird eine regelmäßige Bewertung der Wirksamkeit empfohlen und wenn ein ausreichendes klinisches Ansprechen in den Gelenken nicht aufrechterhalten werden kann, kann eine Umstellung auf 160 mg alle 4 Wochen in Betracht gezogen werden.

Axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA und AS)

Die empfohlene Dosis für erwachsene Patienten mit axialer Spondyloarthritis beträgt 160 mg (verabreicht als 1 subkutane Injektion) alle 4 Wochen.

Hidradenitis suppurativa

Die empfohlene Dosis für erwachsene Patienten mit Hidradenitis suppurativa beträgt 320 mg (verabreicht als 2 subkutane Injektionen zu jeweils 160 mg) alle 2 Wochen bis Woche 16 und danach alle 4 Wochen.

Bei Patienten in den zuvor genannten Indikationen, bei denen sich nach 16 Behandlungswochen keine Besserung zeigt, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

Besondere Patientengruppen

Übergewichtige Patienten mit Plaque-Psoriasis
Bei einigen Patienten mit Plaque-Psoriasis (einschließlich Psoriasis-Arthritis mit gleichzeitig bestehender mittelschwerer bis schwerer Psoriasis) und mit einem Körpergewicht ≥ 120 kg, die bis Woche 16 keine vollständige Symptomfreiheit der Haut erreicht haben, könnten 320 mg alle 4 Wochen nach Woche 16 das Ansprechen auf die Behandlung weiter verbessern (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)
Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
Bimekizumab wurde in dieser Patientengruppe nicht untersucht. Auf Grundlage der Pharmakokinetik werden Dosisanpassungen nicht als notwendig erachtet (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bimekizumab bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel wird als subkutane Injektion verabreicht.

Geeignete Injektionsstellen sind Oberschenkel, Abdomen und Oberarm. Es ist auf einen Wechsel der Injektionsstellen zu achten. Injektionen sollten nicht in Psoriasisplaques oder Bereiche erfolgen, in denen die Haut empfindlich, geschädigt, erythematös oder verhärtet ist.
Die Fertigspritze oder der Fertigpen darf nicht geschüttelt werden.
Nach einer entsprechenden Einweisung in die subkutane Injektionstechnik können sich Patienten Bimzelx mit der Fertigspritze oder dem Fertigpen selbst injizieren, falls ihr Arzt dies für angemessen hält, und mit ärztlicher Nachsorge nach Bedarf. Die Patienten sind anzuweisen, die gesamte Menge Bimzelx gemäß den Anweisungen für die Anwendung in der Packungsbeilage zu injizieren.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Klinisch relevante aktive Infektionen (z. B. aktive Tuberkulose, siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infektionen

Bimekizumab kann das Risiko von Infektionen, wie Infektionen der oberen Atemwege und oraler Candidose, erhöhen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit einer chronischen Infektion oder einer rezidivierenden Infektion in der Anamnese sollte Bimekizumab mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit einer klinisch relevanten aktiven Infektion darf die Behandlung mit Bimekizumab nicht eingeleitet werden, bis die Infektion abgeklungen ist oder angemessen behandelt wird (siehe Abschnitt 4.3).

Mit Bimekizumab behandelte Patienten sind anzuweisen, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Infektion hindeuten. Bei Entwicklung einer Infektion ist der Patient sorgfältig zu überwachen. Wenn sich daraus eine schwere Infektion entwickelt oder eine Infektion nicht auf die Standardtherapie anspricht, soll die Behandlung abgebrochen werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Untersuchung auf Tuberkulose (TB) vor Behandlungsbeginn

Vor Beginn der Behandlung mit Bimekizumab sind die Patienten auf eine TB-Infektion zu untersuchen. Bimekizumab darf nicht bei Patienten mit aktiver TB angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Patienten, die Bimekizumab erhalten, müssen auf Anzeichen und Symptome einer aktiven TB überwacht werden. Bei Patienten mit latenter oder aktiver TB in der Vorgeschichte, bei denen nicht bestätigt werden kann, dass sie eine adäquate Behandlung erhalten haben, sollte vor Beginn der Behandlung mit Bimekizumab eine Anti-TB-Therapie in Erwägung gezogen werden.

Entzündliche Darmerkrankungen

Fälle von neuen oder Verschlechterung bestehender entzündlicher Darmerkrankungen wurden unter Bimekizumab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bimekizumab wird bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung nicht empfohlen. Wenn ein Patient Anzeichen und Symptome einer entzündlichen Darmerkrankung entwickelt oder eine vorbestehende entzündliche Darmerkrankung sich verschlechtert, sollte Bimekizumab abgesetzt werden und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Überempfindlichkeit

Unter Behandlung mit IL-17-Inhibitoren wurden schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen beobachtet. Im Falle des Auftretens einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion muss die Anwendung von Bimekizumab unverzüglich abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Impfungen

Vor Einleitung der Therapie mit Bimekizumab sollte in Übereinstimmung mit den aktuellen Impfempfehlungen die Durchführung aller altersgemäßen Impfungen erwogen werden.

Patienten, die mit Bimekizumab behandelt werden, dürfen keine Lebendimpfstoffe erhalten.

Patienten, die mit Bimekizumab behandelt werden, können inaktivierte oder Totimpfstoffe erhalten. Gesunde Personen, die zwei Wochen vor der Impfung mit einem inaktivierten saisonalen Grippeimpfstoff eine Einzeldosis von 320 mg Bimekizumab erhalten hatten, zeigten eine vergleichbare Antikörperantwort wie Personen, die vor der Impfung kein Bimekizumab erhalten hatten.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.
Es gibt keine direkte Evidenz für die Bedeutung von IL-17A oder IL-17F bei der Expression von CYP450-Enzymen. Die Bildung einiger CYP450-Enzyme wird durch erhöhte Zytokinspiegel im Zuge chronischer Entzündungen unterdrückt. Daher können entzündungshemmende Behandlungen, etwa mit dem IL-17A- und IL-17F-Inhibitor Bimekizumab, zu einer Normalisierung der CYP450-Spiegel und zu einer damit einhergehenden geringeren Exposition von CYP450-metabolisierten Arzneimitteln führen. Daher kann eine klinisch relevante Wirkung auf CYP450-Substrate mit einer geringen therapeutischen Breite, bei denen die Dosis individuell angepasst wird (z. B. Warfarin), nicht ausgeschlossen werden. Bei Patienten, die mit dieser Art von Arzneimitteln behandelt werden, sollte bei Beginn einer Bimekizumab-Therapie eine therapeutische Überwachung in Betracht gezogen werden.

Analysen der populationspharmakokinetischen (PK) Daten zeigten, dass die gleichzeitige Verabreichung von konventionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (*conventional disease modifying antirheumatic drugs*, cDMARDs), einschließlich Methotrexat, oder die vorherige Verabreichung von Biologika keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Clearance von Bimekizumab haben.

Lebendimpfstoffe dürfen nicht gleichzeitig mit Bimekizumab verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 17 Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Bimekizumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Bimzelx während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bimekizumab in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Bimzelx verzichtet werden soll bzw. die Behandlung zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Die Wirkung von Bimekizumab auf die Fertilität des Menschen wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bimzelx hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Insgesamt wurden 5 862 Patienten in verblindeten und unverblindeten klinischen Studien zu Plaque-Psoriasis (PSO), Psoriasis-Arthritis (PsA), axialer Spondyloarthritis (nr-axSpA und AS) und Hidradenitis suppurativa (HS) mit Bimekizumab behandelt; dies entspricht einer Exposition von 11 468,6 Patientenjahren. Davon waren mehr als 4 660 Patienten mindestens ein Jahr lang Bimekizumab exponiert. Insgesamt ist das Sicherheitsprofil von Bimekizumab über alle Indikationen hinweg konsistent.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Infektionen der oberen Atemwege (14,5 %, 14,6 %, 16,3 % bzw. 8,8 % bei Plaque-Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, axialer Spondyloarthritis (axSpA) bzw. Hidradenitis suppurativa) und orale Candidose (7,3 %, 2,3 %, 3,7 % bzw. 5,6 % bei PSO, PsA, axSpA bzw. HS).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen aus klinischen Studien (Tabelle 1) werden nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit folgendermaßen klassifiziert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen
Im placebokontrollierten Zeitraum der klinischen Phase-III-Studien an Patienten mit Plaque-Psoriasis wurden bei 36,0 % der Patienten, die bis zu 16 Wochen mit Bimekizumab behandelt worden waren, im Vergleich zu 22,5 % der mit Placebo behandelten Patienten Infektionen berichtet. Schwerwiegende Infektionen traten bei 0,3 % der mit Bimekizumab und 0 % der mit Placebo behandelten Patienten auf.

Bei den meisten Infektionen handelte es sich um nicht schwerwiegende leichte bis mittelschwere Infektionen der oberen Atemwege wie Nasopharyngitis. Die mit Bimekizumab behandelten Patienten wiesen entsprechend dem Wirkmechanismus höhere Raten von oralen und oropharyngealen Candidosen auf (7,3 % bzw. 1,2 % im Vergleich zu 0 % bei den mit Placebo behandelten Patienten). Mehr als 98 % der Fälle waren nicht schwer-

Tabelle 1: Liste der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig	Infektionen der oberen Atemwege
	Häufig	Orale Candidose, Tinea-Infektionen, Ohreninfektion, Infektionen durch Herpes simplex, Candidose des Oropharynx, Gastroenteritis, Follikulitis, Vulvovaginale Pilzinfektion (einschließlich vulvovaginaler Candidose)
	Gelegentlich	Mukositis und kutane Candidose (einschließlich ösophagealer Candidose), Konjunktivitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Gelegentlich	Neutropenie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Entzündliche Darmerkrankung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Ausschlag, Dermatitis, Ekzem, Akne
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle[a], Ermüdung/Fatigue

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

wiegend, leicht oder mittelschwer und erforderten kein Absetzen der Behandlung. Die Inzidenz für orale Candidose lag bei Patienten mit einem Körpergewicht < 70 kg etwas höher (8,5 % im Vergleich zu 7,0 % bei Patienten ≥ 70 kg).

Über den gesamten Behandlungszeitraum der Phase-III-Studien an Patienten mit Plaque-Psoriasis wurden bei 63,2 % der mit Bimekizumab behandelten Patienten Infektionen berichtet (120,4 pro 100 Patientenjahre). Schwerwiegende Infektionen wurden bei 1,5 % der mit Bimekizumab behandelten Patienten (1,6 pro 100 Patientenjahre) gemeldet (siehe Abschnitt 4.4).

Die in den klinischen Phase-III-Studien bei PsA und axSpA (nr-axSpA und AS) beobachteten Infektionsraten waren ähnlich wie die bei Plaque-Psoriasis beobachteten Infektionsraten, abgesehen von den Raten oraler und oropharyngealer Candidose bei mit Bimekizumab behandelten Patienten, die mit 2,3 % bzw. 0 % bei PsA und 3,7 % bzw. 0,3 % bei axSpA im Vergleich zu 0 % unter Placebo niedriger waren.

Die in den klinischen Phase-III-Studien zu HS beobachteten Infektionsraten waren mit denen vergleichbar, die bei anderen Indikationen beobachtet wurden. Im placebokontrollierten Zeitraum betrugen die Raten der oralen und oropharyngealen Candidose bei den mit Bimekizumab behandelten Patienten 7,1 % bzw. 0 % im Vergleich zu 0 % unter Placebo.

Neutropenie
In klinischen Phase-III-Studien an Patienten mit Plaque-Psoriasis wurden unter Bimekizumab Neutropenien beobachtet. Über den gesamten Behandlungszeitraum der Phase-III-Studien wurden bei 1 % der mit Bimekizumab behandelten Patienten Neutropenien vom Grad 3/4 beobachtet. Die Häufigkeit von Neutropenien in klinischen Studien zu PsA, axSpA (nr-axSpA und AS) und HS war vergleichbar mit der Häufigkeit, die in Studien zu Plaque-Psoriasis beobachtet wurde.

Die meisten Fälle von Neutropenie waren vorübergehend und erforderten keinen Behandlungsabbruch. Die Neutropenie ging nicht mit schwerwiegenden Infektionen einher.

Überempfindlichkeit
Unter Behandlung mit IL-17-Inhibitoren wurden schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen beobachtet.

Immunogenität

Plaque-Psoriasis

Ungefähr 45 % der Plaque-Psoriasis-Patienten, die bis zu 56 Wochen mit Bimekizumab in der empfohlenen Dosierung (320 mg alle 4 Wochen bis Woche 16 und danach 320 mg alle 8 Wochen) behandelt wurden, entwickelten Antikörper gegen den Wirkstoff. Von den Patienten, die Anti-Wirkstoff-Antikörper entwickelten, hatten etwa 34 % (16 % aller mit Bimekizumab behandelten Patienten) Antikörper, die als neutralisierend klassifiziert wurden.

Psoriasis-Arthritis

Ungefähr 31 % der Psoriasis-Arthritis-Patienten, die mit Bimekizumab in der empfohlenen Dosierung (160 mg alle 4 Wochen) bis Woche 16 behandelt wurden, hatten Antikörper gegen den Wirkstoff. Von den Patienten mit Anti-Wirkstoff-Antikörpern hatten etwa 33 % (10 % aller mit Bimekizumab behandelten Patienten) Antikörper, die als neutralisierend klassifiziert wurden. In Woche 52 hatten ungefähr 47 % der nicht mit einem biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (*biologic disease-modifying anti-rheumatic drug*, bDMARD) behandelten Psoriasis-Arthritis-Patienten, die in der BE OPTIMAL-Studie mit Bimekizumab in der empfohlenen Dosierung (160 mg alle 4 Wochen) behandelt wurden, Antikörper gegen den Wirkstoff. Von den Patienten mit Anti-Wirkstoff-Antikörpern hatten etwa 38 % (18 % aller in der BE OPTIMAL-Studie mit Bimekizumab behandelten Patienten) Antikörper, die als neutralisierend klassifiziert wurden.

Axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA und AS)

Ungefähr 57 % der Patienten mit nr-axSpA, die bis zu 52 Wochen mit Bimekizumab in der empfohlenen Dosierung (160 mg alle 4 Wochen) behandelt wurden, entwickelten Antikörper gegen den Wirkstoff. Von den Patienten mit Anti-Wirkstoff-Antikörpern hatten etwa 44 % (25 % aller mit Bimekizumab behandelten Patienten) Antikörper, die als neutralisierend klassifiziert wurden.

Ungefähr 44 % der Patienten mit AS, die bis zu 52 Wochen mit Bimekizumab in der empfohlenen Dosierung (160 mg alle 4 Wochen) behandelt wurden, entwickelten Antikörper gegen den Wirkstoff. Von den Patienten mit Anti-Wirkstoff-Antikörpern hatten etwa 44 % (20 % aller mit Bimekizumab behandelten Patienten) Antikörper, die als neutralisierend klassifiziert wurden.

Hidradenitis suppurativa

Ungefähr 59 % der HS-Patienten, die bis zu 48 Wochen mit Bimekizumab in der empfohlenen Dosierung (320 mg alle 2 Wochen bis Woche 16 und danach 320 mg alle 4 Wochen) behandelt wurden, entwickelten Antikörper gegen den Wirkstoff. Von den Patienten mit Anti-Wirkstoff-Antikörpern hatten etwa 63 % (37 % aller mit Bimekizumab behandelten Patienten) Antikörper, die als neutralisierend klassifiziert wurden.

Indikationsübergreifend hatte die Entwicklung von Anti-Bimekizumab-Antikörpern keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf das klinische Ansprechen und ein Zusammenhang zwischen Immunogenität und behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen wurde nicht eindeutig nachgewiesen.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Die Exposition bei älteren Menschen ist begrenzt.

Bei älteren Patienten ist es gegebenenfalls wahrscheinlicher, dass bei der Anwendung von Bimekizumab bestimmte Nebenwirkungen wie orale Candidose, Dermatitis und Ekzem auftreten. Im placebokontrollierten Zeitraum der klinischen Phase-III-Studien an Patienten mit Plaque-Psoriasis wurde orale Candidose bei 18,2 % der Patienten ≥ 65 Jahre gegenüber 6,3 % bei Patienten < 65 Jahre beobachtet. Von Dermatitis und Ekzem waren 7,3 % der Patienten ≥ 65 Jahre gegenüber 2,8 % der Patienten < 65 Jahre betroffen.

Im placebokontrollierten Zeitraum der klinischen Phase-III-Studien an Patienten mit Psoriasis-Arthritis wurde orale Candidose bei 7,0 % der Patienten ≥ 65 Jahre gegenüber 1,6 % bei Patienten < 65 Jahre beobachtet. Von Dermatitis und Ekzem waren 1,2 % der Patienten ≥ 65 Jahre gegenüber 2,0 % der Patienten < 65 Jahren betroffen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Einzeldosen von 640 mg intravenös oder 640 mg subkutan, gefolgt von 320 mg subkutan alle zwei Wochen für fünf Dosen, wurden in klinischen Studien ohne dosislimitierende Toxizität verabreicht. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und umgehend eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren, ATC-Code: L04AC21

Wirkmechanismus

Bimekizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1/κ-Antikörper, der selektiv mit hoher Affinität an IL-17A-, IL-17F- und IL-17AF-Zytokine bindet und deren Wechselwirkung mit dem IL-17RA/IL-17RC-Rezeptorkomplex blockiert. Erhöhte Konzentrationen von IL-17A und IL-17F wurden mit der Pathogenese von mehreren immunvermittelten entzündlichen Erkrankungen, einschließlich Plaque-Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, axialer Spondyloarthritis und Hidradenitis suppurativa, in Verbindung gebracht. IL-17A und IL-17F kooperieren und/oder synergieren mit anderen entzündlichen Zytokinen bei der Auslösung einer Entzündung. IL17-F wird in erheblichen Mengen von Zellen des angeborenen Immunsystems produziert. Diese Produktion kann unabhängig von IL-23 erfolgen. Bimekizumab hemmt die proinflammatorischen Zytokine, was zu einer Normalisierung der entzündeten Haut und einer deutlichen Abnahme der lokalen und systemischen Entzündung sowie in der Folge zu einer Besserung der klinischen Anzeichen und Symptome der Psoriasis, Psoriasis-Arthritis, axialen Spondyloarthritis und Hidradenitis suppurativa führt. In *In-vitro*-Modellen zeigte Bimekizumab eine stärkere hemmende Wirkung auf die mit Psoriasis verbundene Genexpression, Zytokinproduktion, Migration der Entzündungszellen und pathologische Osteogenese im Vergleich zu einer alleinigen IL-17A vermittelten Hemmung.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Plaque-Psoriasis

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bimekizumab wurde bei 1.480 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis in drei multizentrischen, randomisierten, placebo- und/oder aktiv kontrollierten Phase-III-Studien beurteilt. Die Patienten waren mindestens 18 Jahre alt, hatten einen PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*)-Score ≥ 12, einen IGA (*Investigators Global Assessment*)-Score ≥ 3 auf einer 5-Punkte-Skala, mindestens 10 % ihrer Körperoberfläche war von Psoriasis betroffen (BSA [*Body Surface Area*] ≥ 10 %) und sie waren Kandidaten für eine systemische Psoriasis-Therapie und/oder Phototherapie. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Bimekizumab wurden gegenüber Placebo und Ustekinumab (BE VIVID – PS0009), gegenüber Placebo (BE READY – PS0013) und gegenüber Adalimumab (BE SURE – PS0008) beurteilt.

In der Studie BE VIVID wurden 567 Patienten über 52 Wochen untersucht. Die Patienten wurden in die Arme Bimekizumab 320 mg alle 4 Wochen, Ustekinumab (45 mg oder 90 mg abhängig vom Gewicht des Patienten, zu Baseline (Ausgangswert) und in Woche 4 und dann alle 12 Wochen) oder Placebo für die ersten 16 Wochen, gefolgt von Bimekizumab 320 mg alle 4 Wochen randomisiert.

In der Studie BE READY wurden 435 Patienten über 56 Wochen untersucht. Die Patienten wurden auf Bimekizumab 320 mg alle 4 Wochen oder Placebo randomisiert. In Woche 16 traten Patienten, die ein PASI-90-Ansprechen erreicht hatten, in die 40-wöchige randomisierte Abbruch-Phase ein. Patienten, die anfänglich auf Bimekizumab 320 mg alle 4 Wochen randomisiert worden waren, wurden erneut auf Bimekizumab 320 mg alle 4 Wochen, Bimekizumab 320 mg alle 8 Wochen oder Placebo (d. h. Absetzen von Bimekizumab) randomisiert. Patienten, die anfänglich auf Placebo randomisiert worden waren, erhielten weiterhin Placebo, wenn sie PASI-90-Responder waren. Patienten, die in Woche 16 kein PASI-90-Ansprechen erreicht hatten, gingen in einen unverblindeten Escape-Arm über und erhielten Bimekizumab 320 mg alle 4 Wochen für 12 Wochen. Patienten mit Rezidiv (kein PASI-75-Ansprechen) während der randomisierten Abbruch-Phase gingen ebenfalls in den 12-wöchigen Escape-Arm über.

Die Studie BE SURE untersuchte 478 Patienten über 56 Wochen. Die Patienten wurden auf Bimekizumab 320 mg alle 4 Wochen bis Woche 56, Bimekizumab 320 mg alle 4 Wochen bis Woche 16, gefolgt von Bimekizumab 320 mg alle 8 Wochen bis Woche 56, oder Adalimumab gemäß Zulassungsempfehlung bis Woche 24 gefolgt von Bimekizumab 320 mg alle 4 Wochen bis Woche 56 randomisiert.

Die Baseline-Charakteristika waren in allen 3 Studien ähnlich: Die meisten Patienten waren männlich (70,7 %) und weiß (84,1 %), das Durchschnittsalter betrug 45,2 Jahre (18 bis 83 Jahre) und 8,9 % waren ≥ 65 Jahre alt. Im Median war bei Baseline 20 % der Körperoberfläche der Patienten von Psoriasis betroffen (baseline BSA 20 %), sie hatten einen medianen PASI-Score von 18 und anhand des IGA-Scores war die Erkrankung bei 33 % der Patienten als schwer einzustufen. Die medianen Baseline-Scores für Schmerzen, Juckreiz und Schuppung gemessen durch das Patienten-Symptom-Tagebuch (PSD [*Patient Symptoms Diary*]) lagen zwischen 6 und 7 auf einer Punkteskala von 0 – 10 und der mediane Gesamtscore des *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) betrug bei Baseline 9.

In allen 3 Studien hatten 38 % der Patienten eine vorherige biologische Therapie erhalten, 23 % mindestens einen Anti-IL17-Wirkstoff (Patienten mit primärem Anti-IL17-Versagen wurden ausgeschlossen) und 13 % zuvor mindestens einen TNF-Antagonisten. 22 % hatten keinerlei systemische Therapie (nicht-biologische und biologische Wirkstoffe eingeschlossen) erhalten und 39 % der Patienten waren zuvor mit Phototherapie oder Photochemotherapie behandelt worden.

Die Wirksamkeit von Bimekizumab wurde bezüglich der Auswirkung auf die Hauterkrankung insgesamt, auf spezifische Körperstellen (Kopfhaut, Nägel, Handflächen und Fußsohlen), auf die von den Patienten berichteten Symptome und auf die Auswirkungen auf die Lebensqualität bewertet. Die beiden co-primären Endpunkte in allen 3 Studien waren der Anteil der Patienten, die 1) ein PASI-90-Ansprechen und 2) ein IGA-Ansprechen „erscheinungsfrei“ oder „fast erscheinungsfrei“ (IGA 0/1 bei einer gleichzeitigen Verbesserung um mindestens zwei Skalenpunkte im Vergleich zu Baseline) in Woche 16 erreichten. Das PASI-100- und IGA-0-Ansprechen zu Woche 16 und das PASI-75-Ansprechen zu Woche 4 waren sekundäre Endpunkte in allen 3 Studien.

Hauterkrankung insgesamt
Die Behandlung mit Bimekizumab führte zu einer signifikanten Verbesserung in allen Wirksamkeitsendpunkten im Vergleich zu Placebo, Ustekinumab oder Adalimumab in Woche 16. Die wichtigsten Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 5

Die Behandlung mit Bimekizumab war mit einem schnellen Wirkeintritt assoziiert. In der Studie BE VIVID waren die PASI-90-Ansprechraten in Woche 2 bzw. Woche 4 unter Bimekizumab (12,1 % bzw. 43,6 %) signifikant höher als unter Placebo (1,2 % bzw. 2,4 %) und Ustekinumab (1,2 % bzw. 3,1 %).

In der BE VIVID-Studie erreichten zu Woche 52, im Vergleich zu Ustekinumab, Patienten unter Bimekizumab (alle 4 Wochen) signifikant höhere PASI-90- (81,9 % Bimekizumab gegenüber 55,8 % Ustekinumab, $p < 0{,}001$), IGA-0/1- (78,2 % Bimekizumab gegenüber 60,7 % Ustekinumab, $p < 0{,}001$) und PASI-100-Ansprechraten (64,5 % Bimekizumab gegenüber 38,0 % Ustekinumab).

Siehe Abbildung 1 auf Seite 5

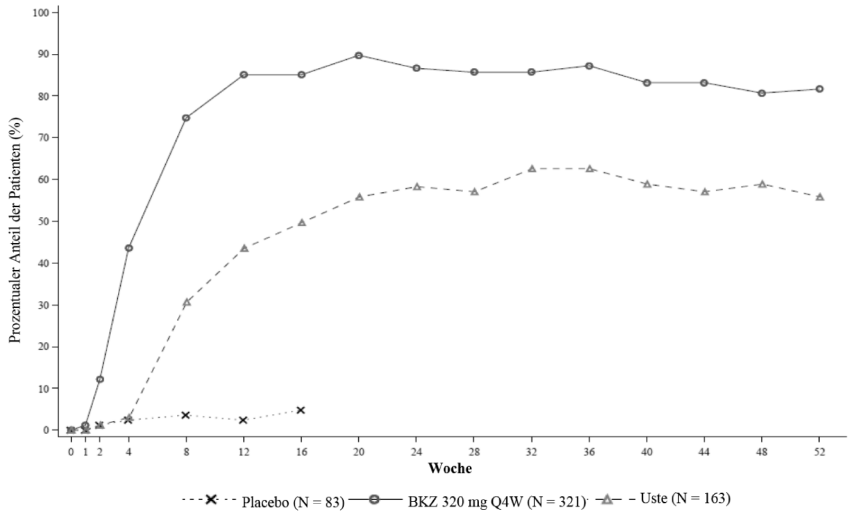
In der BE-SURE-Studie erreichte in Woche 24 ein signifikant höherer Prozentsatz der mit Bimekizumab behandelten Patienten (kombinierte Dosis-Arme Q4W/Q4W und Q4W/Q8W) ein PASI-90-Ansprechen bzw. IGA-0/1-Ansprechen im Vergleich zu Adalimumab (85,6 % bzw. 86,5 % gegenüber 51,6 % bzw. 57,9 %, $p < 0{,}001$). In Woche 56 erreichten 70,2 % der mit Bimeki-

Tabelle 2: Zusammenfassung des klinischen Ansprechens in BE VIVID, BE READY und BE SURE

	BE VIVID			BE READY		BE SURE	
	Placebo (N = 83) n (%)	**Bimekizumab 320 mg Q4W (N = 321) n (%)**	**Ustekinumab (N = 163) n (%)**	**Placebo (N = 86) n (%)**	**Bimekizumab 320 mg Q4W (N = 349) n (%)**	**Bimekizumab 320 mg Q4W (N = 319) n (%)**	**Adalimumab (N = 159) n (%)**
PASI 100 Woche 16	0 (0,0)	188 (58,6)[a]	34 (20,9)	1 (1,2)	238 (68,2)[a]	194 (60,8)[a]	38 (23,9)
PASI 90 Woche 16	4 (4,8)	273 (85,0)[a, b]	81 (49,7)	1 (1,2)	317 (90,8)[a]	275 (86,2)[a]	75 (47,2)
PASI 75 Woche 4	2 (2,4)	247 (76,9)[a, b]	25 (15,3)	1 (1,2)	265 (75,9)[a]	244 (76,5)[a]	50 (31,4)
Woche 16	6 (7,2)	296 (92,2)	119 (73,0)	2 (2,3)	333 (95,4)	295 (92,5)	110 (69,2)
IGA 0 Woche 16	0 (0,0)	188 (58,6)[a]	36 (22,1)	1 (1,2)	243 (69,6)[a]	197 (61,8)	39 (24,5)
IGA 0/1 Woche 16	4 (4,8)	270 (84,1)[a, b]	87 (53,4)	1 (1,2)	323 (92,6)[a]	272 (85,3)[a]	91 (57,2)
Absoluter PASI ≤ 2 Woche 16	3 (3,6)	273 (85,0)	84 (51,5)	1 (1,2)	315 (90,3)	280 (87,8)	86 (54,1)
Schmerz PSD Verbesserung ≥ 4 (N)	**(N = 48)**	**(N = 190)**	**(N = 90)**	**(N = 49)**	**(N = 209)**	**(N = 222)**	**(N = 92)**
Woche 16	5 (10,4)	140 (73,7)	54 (60,0)	0 (0,0)	148 (70,8)	143 (64,4)	43 (46,7)
Juckreiz PSD Verbesserung ≥ 4 (N)	**(N = 53)**	**(N = 222)**	**(N = 104)**	**(N = 60)**	**(N = 244)**	**(N = 248)**	**(N = 107)**
Woche 16	6 (11,3)	151 (68,0)	57 (54,8)	0 (0,0)	161 (66,0)	153 (61,7)	42 (39,3)
Schuppung PSD Verbesserung ≥ 4 (N)	**(N = 56)**	**(N = 225)**	**(N = 104)**	**(N = 65)**	**(N = 262)**	**(N = 251)**	**(N = 109)**
Woche 16	6 (10,7)	171 (76,0)	59 (56,7)	1 (1,5)	198 (75,6)	170 (67,7)	42 (38,5)

Bimekizumab 320 mg Q4W = Bimekizumab alle 4 Wochen. *Non-Responder Imputation* (NRI) wurde verwendet.
Ansprechen IGA 0/1 war definiert als erscheinungsfrei (0) oder fast erscheinungsfrei (1) mit einer Besserung um mindestens 2 Kategorien in Woche 16 gegenüber Baseline. Ansprechen IGA 0 war definiert als erscheinungsfrei (0) mit einer Besserung um mindestens 2 Kategorien in Woche 16 gegenüber Baseline.
PSD ist das Patienten-Symptom-Tagebuch (*Patient Symptoms Diary*), auch P-SIM (*Psoriasis Symptoms and Impacts Measure*) genannt, das die Schwere der Psoriasis-Symptome auf einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 10 (sehr schwere Symptome) misst. Ansprechen ist definiert als Verringerung ≥ 4 (auf der Skala von 0 bis 10) von Baseline bis Woche 16 für Schmerz, Juckreiz und Schuppung.
a) $p < 0{,}001$ gegenüber Placebo (BE VIVID und BE READY), gegenüber Adalimumab (BE SURE), auf Multiplizität adjustiert.
b) $p < 0{,}001$ gegenüber Ustekinumab (BE VIVID), auf Multiplizität adjustiert.

Abbildung 1: PASI-90-Ansprechraten im Zeitverlauf der Studie BE VIVID



BKZ 320 mg Q4W = Bimekizumab alle 4 Wochen; Uste = Ustekinumab. NRI wird verwendet.

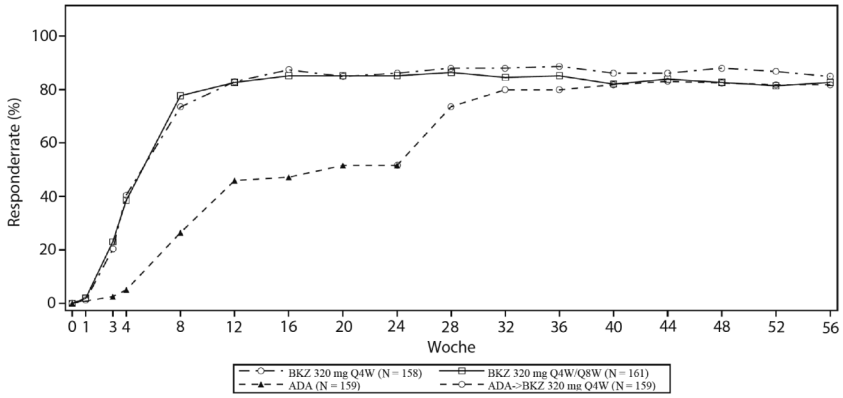
zumab Q8W behandelten Patienten ein PASI-100-Ansprechen. Unter den 65 Adalimumab-Non-Respondern in Woche 24 (< PASI 90), erreichten 78,5 % nach 16 Behandlungswochen mit Bimekizumab ein PASI-90-Ansprechen. Das Sicherheitsprofil bei Patienten, die ohne Auswaschphase von Adalimumab auf Bimekizumab umgestellt wurden, war vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil von Patienten, die nach einer Auswaschphase von einer früheren systemischen Therapie auf die Bimekizumab-Therapie umgestellt wurden.

Siehe Abbildung 2 auf Seite 6

Die Wirksamkeit von Bimekizumab wurde unabhängig von Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Krankheitsdauer, Körpergewicht, PASI-Schweregrad bei Baseline und vorheriger Behandlung mit einem Biologikum nachgewiesen. Bimekizumab war wirksam bei Patienten mit vorheriger Biologikum-Exposition, einschließlich Anti-TNF/Anti-IL-17 und bei Patienten ohne vorherige systemische Therapie. Die Wirksamkeit bei Patienten mit primärem Anti-IL17-Versagen wurde nicht untersucht.

Basierend auf populationspharmakokinetischen /-pharmakodynamischen (PK/PD)-Analysen und gestützt durch klinische Daten profitierten Patienten mit höherem Körpergewicht (≥ 120 kg), die in Woche 16 keine vollständige Symptomfreiheit der Haut erreicht hatten, von einer fortgesetzten Behandlung mit Bimekizumab 320 mg alle vier Wochen (Q4W) nach den ersten 16 Behandlungswochen. In der BE-SURE-Studie erhielten die Patienten Bimekizumab 320 mg Q4W bis Woche 16, gefolgt von einer Dosierung Q4W oder alle acht Wochen (Q8W) bis Woche 56, unabhängig vom Responder-Status in Woche 16. Bei Patienten in der Gruppe mit einem Körpergewicht ≥ 120 kg (N = 37) verbesserte sich im Arm mit Q4W-Erhaltungstherapie das PASI-100-Ansprechen zwischen Woche 16 (23,5 %) und Woche 56 (70,6 %) stärker als im Arm mit

Abbildung 2: PASI-90-Ansprechrate im Zeitverlauf der Studie BE SURE



BKZ 320 mg Q4W = Bimekizumab alle 4 Wochen; BKZ 320 mg Q8W = Bimekizumab alle 8 Wochen; ADA = Adalimumab.
Patienten aus der Gruppe BKZ Q4W/Q8W wechselten in Woche 16 von einer Q4W- zu einer Q8W-Dosierung. Patienten aus der Gruppe ADA/BKZ 320 mg Q4W wechselten in Woche 24 von ADA zu BKZ Q4W. NRI wird verwendet.

Q8W-Erhaltungstherapie (Woche 16: 45,0 % gegenüber Woche 56: 60,0 %).

Bei Patienten, die mit Bimekizumab behandelt wurden, zeigte sich in Woche 16 eine Verbesserung der Psoriasis an Kopfhaut, Nägeln, Handflächen und Fußsohlen (siehe Tabelle 3).

Siehe Tabelle 3

Das IGA-Ansprechen an der Kopfhaut und der palmoplantaren Region bei mit Bimekizumab behandelten Patienten blieb bis Woche 52/56 erhalten. Die Nagel-Psoriasis besserte sich über Woche 16 hinaus. In BE VIVID erreichten in Woche 52 60,3 % der mit Bimekizumab 320 mg alle 4 Wochen behandelten Patienten eine völlige Symptomfreiheit der Nägel (mNAPSI 100). In BE READY erreichten in Woche 56 unter Bimekizumab 320 mg alle 8 Wochen bzw. Bimekizumab 320 mg alle 4 Wochen 67,7 % bzw. 69,8 % der PASI-90-Responder aus Woche 16 eine völlige Symptomfreiheit der Nägel.

Aufrechterhaltung des Ansprechens

Siehe Tabelle 4

Anhalten des Ansprechens (nach Absetzen von Bimekizumab)

Siehe Abbildung 3 auf Seite 7

In BE READY betrug für PASI-90-Responder zu Woche 16, die auf Placebo re-randomisiert wurden und nicht länger Bimekizumab erhielten, die mediane Zeit bis zum Rezidiv, definiert als Verlust des PASI-75-Ansprechens, ungefähr 28 Wochen (32 Wochen nach der letzten Bimekizumab-Dosis). Von diesen Patienten erreichten 88,1 % innerhalb von 12 Wochen nach Wiederaufnahme der Behandlung mit Bimekizumab 320 mg alle 4 Wochen wieder ein PASI-90-Ansprechen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität/von Patienten berichtete Endpunkte
In allen 3 Studien erreichte in Woche 16, im Vergleich zu Placebo oder einem aktiven Vergleichsmedikament, ein größerer Anteil der mit Bimekizumab behandelten Patienten eine nicht mehr durch die Psoriasis eingeschränkte Lebensqualität gemessen anhand des *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) (Tabelle 5).

Siehe Tabelle 5 auf Seite 7

Das DLQI-0/1-Ansprechen stieg über Woche 16 hinaus an und blieb bis Woche 52/56 erhalten. In BE VIVID betrug die DLQI-0/1-Ansprechrate in Woche 52 bei mit Bimekizumab 320 mg alle 4 Wochen behandelten Patienten 74,8 %. In BE SURE betrug die DLQI-0/1-Ansprechrate in Woche 56 78,9 % bei mit Bimekizumab 320 mg alle 8 Wochen bzw. 74,1 % bei mit Bimekizumab 320 mg alle 4 Wochen behandelten Patienten.

Tabelle 3: Ansprechen an der Kopfhaut, den Handflächen, den Fußsohlen und den Nägeln in BE VIVID, BE READY und BE SURE in Woche 16

	BE VIVID			BE READY		BE SURE	
	Placebo	**Bimekizumab 320 mg Q4W**	**Ustekinumab**	**Placebo**	**Bimekizumab 320 mg Q4W**	**Bimekizumab 320 mg Q4W**	**Adalimumab**
Kopfhaut IGA (N)[a] Kopfhaut IGA 0/1, n (%)	(72) 11 (15,3)	(285) 240 (84,2)[b]	(146) 103 (70,5)	(74) 5 (6,8)	(310) 286 (92,3)[b]	(296) 256 (86,5)	(138) 93 (67,4)
IGA palmoplantar (N)[a] IGA palmoplantar 0/1, n (%)	(29) 7 (24,1)	(105) 85 (81,0)	(47) 39 (83,0)	(31) 10 (32,3)	(97) 91 (93,8)	(90) 75 (83,3)	(34) 24 (70,6)
mNAPSI 100 (N)[a] mNAPSI 100, n (%)	(51) 4 (7,8)	(194) 57 (29,4)	(109) 15 (13,8)	(50) 3 (6,0)	(210) 73 (34,8)	(181) 54 (29,8)	(95) 21 (22,1)

Bimekizumab 320 mg Q4W = Bimekizumab alle 4 Wochen. *Non-Responder Imputation* (NRI) wird verwendet.
Kopfhaut-Ansprechen IGA 0/1 und Ansprechen IGA palmoplantar 0/1 waren definiert als erscheinungsfrei (0) oder fast erscheinungsfrei (1) mit einer Besserung um ≥ 2 Kategorien gegenüber Baseline.

a) Nur Patienten mit einem *Investigator Global Assessment* (IGA) der Kopfhaut von 2 oder höher, einem palmoplantaren IGA von 2 oder höher und einem mNAPSI (modifizierten Nail Psoriasis and Severity Index)-Score > 0 bei Baseline.

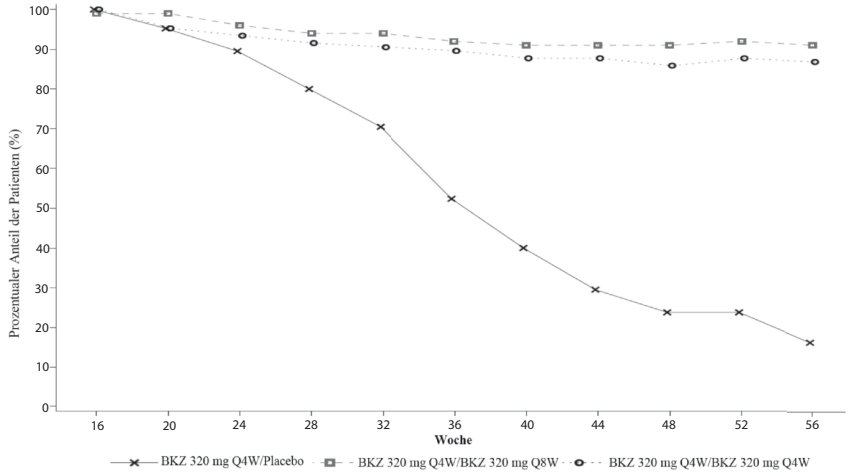
b) p < 0,001 gegenüber Placebo, für Multiplizität korrigiert.

Tabelle 4: Anhaltendes Ansprechen unter Bimekizumab in Woche 52 bei PASI-100-, PASI-90-, IGA-0/1-Respondern und Patienten mit absolutem PASI ≤ 2 in Woche 16*

PASI 100		PASI 90		IGA 0/1		Absoluter PASI ≤ 2	
320 mg Q4W (N = 355) n (%)	**320 mg Q8W (N = 182) n (%)**	**320 mg Q4W (N = 516) n (%)**	**320 mg Q8W (N = 237) n (%)**	**320 mg Q4W (N = 511) n (%)**	**320 mg Q8W (N = 234) n (%)**	**320 mg Q4W (N = 511) n (%)**	**320 mg Q8W (N = 238) n (%)**
295 (83,1)	161 (88,5)	464 (89,9)	214 (90,3)	447 (87,5)	214 (91,5)	460 (90,0)	215 (90,3)

* Integrierte Analyse von BE VIVID, BE READY und BE SURE. NRI wird verwendet.
320 mg Q4W: Bimekizumab 320 mg alle 4 Wochen, gefolgt von Bimekizumab 320 mg alle 4 Wochen ab Woche 16.
320 mg Q8W: Bimekizumab 320 mg alle 4 Wochen, gefolgt von Bimekizumab 320 mg alle 8 Wochen ab Woche 16.

Abbildung 3: PASI-90-Ansprechraten im Zeitverlauf für PASI-90-Responder in Woche 16 – randomisierte Abbruch-Phase in BE READY



NRI wird verwendet.
Zur randomisierten Abbruch-Phase in Woche 16 traten 105 Studienteilnehmer der Gruppe Bimekizumab 320 mg Q4W/Placebo, 100 der Gruppe Bimekizumab 320 mg Q4W/Q8W und 106 der Gruppe Bimekizumab 320 mg Q4W/Q4W bei.

Direkte Vergleichsstudie der Phase IIIb mit Secukinumab
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Bimekizumab wurden auch in einer doppelblinden Studie beurteilt, in der es mit Secukinumab, einem IL-17A-Inhibitor, verglichen wurde (BE RADIANT - PS0015). Die Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder Bimekizumab (N = 373, 320 mg in Woche 0, 4, 8, 12 und 16 (Q4W), gefolgt von 320 mg alle 4 Wochen (Q4W/Q4W) oder 320 mg alle 8 Wochen (Q4W/Q8W)) oder Secukinumab (N = 370, 300 mg in Woche 0,1, 2, 3, 4, gefolgt von 300 mg alle 4 Wochen). Die Baseline-Charakteristika entsprachen einer Patientenpopulation mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (mediane betroffene BSA 19 % und medianer PASI-Score von 18).

Mit Bimekizumab behandelte Patienten erreichten im Vergleich zu Patienten, die mit Secukinumab behandelt wurden, signifikant höhere Ansprechraten für den primären PASI-100-Endpunkt (vollständige Symptomfreiheit der Haut) in Woche 16. Unter Bimekizumab wurden auch signifikant höhere Ansprechraten für den sekundären PASI-100-Endpunkt in Woche 48 erreicht (sowohl für die Dosierung Q4W/Q4W als auch für die Dosierung Q4W/Q8W). Ein Vergleich der PASI-Ansprechraten ist in Tabelle 6 dargestellt.
Die Unterschiede in den Ansprechraten der mit Bimekizumab bzw. mit Secukinumab behandelten Patienten waren bereits in Woche 1 für PASI 75 (7,2 % bzw. 1,4 %) und in Woche 2 für PASI 90 (7,5 % bzw. 2,4 %) zu beobachten.

Siehe Tabelle 6

PASI-100-Ansprechraten von Bimekizumab und Secukinumab bis Woche 48 sind in Abbildung 4 dargestellt.

Siehe Abbildung 4 auf Seite 8

Die Wirksamkeit von Bimekizumab in der Studie BE RADIANT war vergleichbar mit der in den Studien BE VIVID, BE READY und BE SURE.

Psoriasis-Arthritis (PsA)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bimekizumab wurden bei 1112 erwachsenen Patienten (mindestens 18 Jahre alt) mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA) in zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien (PA0010 – BE OPTIMAL und PA0011 – BE COMPLETE) untersucht. Die BE OPTIMAL-Studie umfasste einen Arm mit aktiver Referenzbehandlung (Adalimumab) (N = 140).

In beiden Studien war bei den Patienten vor mindestens 6 Monaten eine aktive Psoriasis-Arthritis gemäß den CASPAR-Kriterien (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*) diagnostiziert worden und die Krankheit war aktiv mit einer Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke (*tender joint count*, TJC) ≥ 3 und einer Anzahl geschwollener Gelenke (*swollen joint count*, SJC) ≥ 3. Die Patienten hatten die Diagnose PsA in BE OPTIMAL im

Tabelle 5: Lebensqualität in Studie BE VIVID, BE READY und BE SURE

	BE VIVID			BE READY		BE SURE	
	Placebo (N = 83) n (%)	**Bimekizumab 320 mg Q4W (N = 321) n (%)**	**Ustekinumab (N = 163) n (%)**	**Placebo (N = 86) n (%)**	**Bimekizumab 320 mg Q4W (N = 349) n (%)**	**Bimekizumab 320 mg Q4W (N = 319) n (%)**	**Adalimumab (N = 159) n (%)**
DLQI 0/1[a] Baseline	3 (3,6)	16 (5,0)	5 (3,1)	4 (4,7)	11 (3,2)	10 (3,1)	13 (8,2)
DLQI 0/1[a] Woche 16	10 (12,0)	216 (67,3)	69 (42,3)	5 (5,8)	264 (75,6)	201 (63,0)	74 (46,5)

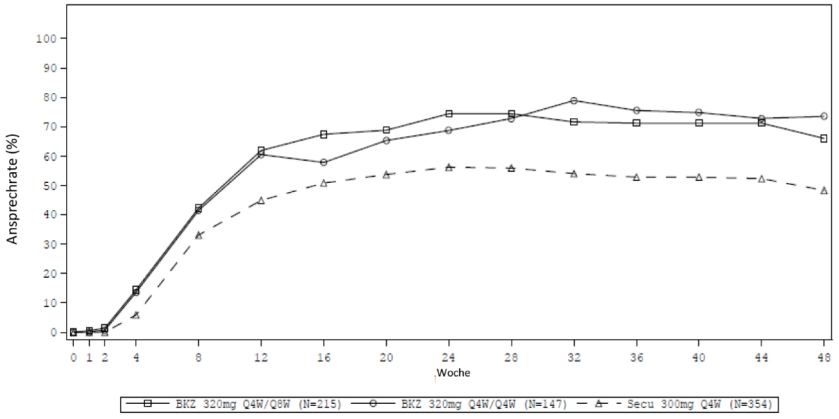
a) DLQI absolute Punktzahl von 0 oder 1 bedeutet keine Auswirkungen der Erkrankung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. NRI wird verwendet.

Tabelle 6: PASI-Ansprechraten in BE RADIANT – Bimekizumab gegenüber Secukinumab

	Woche 4		**Woche 16**		**Woche 48[a)]**		
	Bimekizumab 320 mg Q4W (N = 373) n (%)	**Secukinumab** (N = 370) n (%)	**Bimekizumab 320 mg Q4W** (N = 373) n (%)	**Secukinumab** (N = 370) n (%)	**Bimekizumab 320 mg Q4W/Q4W** (N = 147) n (%)	**Bimekizumab 320 mg Q4W/Q8W** (N = 215) n (%)	**Secukinumab** (N = 354) n (%)
PASI 100	52 (13,9)	23 (6,2)	230 (61,7)*	181 (48,9)	108 (73,5)*	142 (66,0)*	171 (48,3)
PASI 90	134 (35,9)	65 (17,6)	319 (85,5)	275 (74,3)	126 (85,7)	186 (86,5)	261 (73,7)
PASI 75	265 (71,0)*	175 (47,3)	348 (93,3)	337 (91,1)	134 (91,2)	196 (91,2)	301 (85,0)
Absoluter PASI < 2	151 (40,5)	75 (20,3)	318 (85,3)	283 (76,5)	127 (86,4)	186 (86,5)	269 (76,0)

a) Daten stammen aus dem Erhaltungs-Set mit Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung in Woche 16 oder später erhalten hatten.
* p < 0,001 gegenüber Secukinumab, für Multiplizität korrigiert. NRI wird verwendet.

Abbildung 4: PASI-100-Ansprechraten im Zeitverlauf in BE RADIANT



NRI wird verwendet. Erhaltungs-Set mit Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung in Woche 16 oder später erhalten hatten.

Median seit 3,6 Jahren und in BE COMPLETE seit 6,8 Jahren. In diese Studien wurden Patienten mit allen Subtypen der PsA aufgenommen, darunter polyartikuläre symmetrische Arthritis, oligoartikuläre asymmetrische Arthritis, Arthritis der distalen Interphalangealgelenke, prädominante Spondylitis und Arthritis mutilans. Bei Baseline hatten 55,9 % der Patienten ≥ 3 % Körperoberfläche (*Body Surface Area*, BSA) mit aktiver Plaque-Psoriasis. 10,4 % der Patienten hatten eine mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis und 31,9 % bzw. 12,3 % hatten bei Baseline eine Enthesitis bzw. eine Daktylitis. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in beiden Studien war das ACR-(*American College of Rheumatology*-)50-Ansprechen in Woche 16.

In der BE OPTIMAL-Studie wurden 852 Patienten untersucht, die zuvor kein biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (bDMARD) zur Behandlung von Psoriasis-Arthritis oder Psoriasis erhalten hatten. Die Patienten wurden randomisiert (3:2:1) und erhielten entweder Bimekizumab 160 mg alle 4 Wochen bis Woche 52 oder Placebo bis Woche 16, gefolgt von Bimekizumab 160 mg alle 4 Wochen bis Woche 52 oder eine aktive Referenzbehandlung (Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen) bis Woche 52. In dieser Studie hatten 78,3 % der Patienten eine Vorbehandlung mit ≥ 1 cDMARD erhalten, 21,7 % der Patienten hatten keine Vorbehandlung mit cDMARDs erhalten. Bei Baseline erhielten 58,2 % der Patienten gleichzeitig Methotrexat (MTX), 11,3 % erhielten gleichzeitig cDMARDs außer MTX, und 30,5 % erhielten keine cDMARDs.

In der BE COMPLETE-Studie wurden 400 Patienten eingeschlossen, die auf eine Behandlung mit einem oder zwei Tumornekrosefaktor-alpha-Inhibitoren (Anti-TNFα-IR) zur Behandlung von Psoriasis-Arthritis oder Psoriasis unzureichend angesprochen (mangelnde Wirksamkeit) oder diese nicht vertragen hatten. Die Patienten wurden auf Bimekizumab 160 mg alle 4 Wochen oder Placebo bis Woche 16 randomisiert (2:1). Bei Baseline erhielten 42,5 % der Patienten gleichzeitig MTX, 8,0 % erhielten gleichzeitig cDMARDs außer MTX und 49,5 % erhielten keine cDMARDs. In dieser Studie sprachen 76,5 % der Teilnehmer unzureichend auf einen TNFα-Hemmer an, 11,3 % sprachen unzureichend auf zwei TNFα-Hemmer an und 12,3 % vertrugen TNFα-Hemmer nicht.

Anzeichen und Symptome
Bei bDMARDs-naiven Patienten (BE OPTIMAL) und anti-TNFα-IR-Patienten (BE COMPLETE) führte die Behandlung mit Bimekizumab im Vergleich zu Placebo in Woche 16 zu einer signifikanten Besserung der Symptome und der Krankheitsaktivität, wobei in beiden Patientenpopulationen ähnliche Ansprechraten beobachtet wurden (siehe Tabelle 7). In der Beurteilung nach ACR 20, ACR 50, ACR 70, MDA, PASI 90, PASI 100 und ACR 50 / PASI 100 blieb das klinische Ansprechen in BE OPTIMAL bis zur Woche 52 erhalten.

Siehe Tabelle 7 auf Seite 9

In BE OPTIMAL wurden unter Bimekizumab in Woche 16 bei jeder der einzelnen ACR-Komponenten Verbesserungen gegenüber Baseline festgestellt, die bis zu Woche 52 anhielten.

Das Ansprechen auf die Behandlung mit Bimekizumab war bereits in Woche 2 bei ACR 20 (BE OPTIMAL 27,1 % gegenüber 7,8 %, nominal $p < 0{,}001$) und in Woche 4 bei ACR 50 (BE OPTIMAL 17,6 % gegenüber 3,2 %, nominal $p < 0{,}001$ und BE COMPLETE 16,1 % gegenüber 1,5 %, nominal $p < 0{,}001$) signifikant höher als unter Placebo.

Siehe Abbildungen 5 und 6 auf Seite 10

Bei 87,2 % der mit Bimekizumab behandelten Patienten, die in BE OPTIMAL in Woche 16 ein ACR-50-Ansprechen erreichten, blieb dieses Ansprechen bis Woche 52 erhalten.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Bimekizumab wurde unabhängig von Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Baseline-Körpergewicht, Psoriasis-Beteiligung zu Baseline, CRP zu Baseline, Krankheitsdauer und vorheriger Anwendung von cDMARDs nachgewiesen. In beiden Studien wurde ein vergleichbares Ansprechen auf Bimekizumab beobachtet, unabhängig davon, ob die Patienten gleichzeitig cDMARDs, einschließlich MTX, erhielten oder nicht.

Die modifizierten *Psoriatic Arthritis Response Criteria* (PsARC) sind ein spezifischer kombinierter Responder-Index, der sich aus der Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke, der Anzahl geschwollener Gelenke sowie der Gesamtbeurteilung durch den Patienten und den Arzt zusammensetzt. Der Anteil der Patienten, die in Woche 16 modifizierte PsARC erreichten, war bei den mit Bimekizumab behandelten Patienten höher als bei den mit Placebo behandelten (80,3 % gegenüber 40,2 % in BE OPTIMAL bzw. 85,4 % gegenüber 30,8 % in BE COMPLETE). Das PsARC-Ansprechen blieb in BE OPTIMAL bis Woche 52 erhalten.

Radiologisches Ansprechen
In BE OPTIMAL wurde die Hemmung des Fortschreitens der strukturellen Schädigung radiologisch beurteilt und als Veränderung des *Van der Heijde Modified Total Sharp Scores* (vdHmTSS) und seiner Komponenten, *Erosion Score* (ES) und *Joint Space Narrowing Score* (JSN) in Woche 16 gegenüber Baseline ausgedrückt (siehe Tabelle 8).

Siehe Tabelle 8 auf Seite 10

Bimekizumab hemmte das Fortschreiten der Gelenkschädigung bis Woche 16 sowohl in der Population mit erhöhtem hs-CRP und/oder mindestens einer Knochenerosion zu Baseline als auch in der Gesamtpopulation im Vergleich zu Placebo signifikant. Während die referenzbasierte Imputation als Methode für den Umgang mit fehlenden Daten im statistischen Testverfahren zum Vergleich von Bimekizumab und Placebo festgelegt wurde, wurden die Veränderungen gegenüber Baseline sowohl in der Population mit erhöhtem hs-CRP und/oder mindestens einer Knochenerosion zu Baseline als auch in der Gesamtpopulation in Woche 16 im Bimekizumab-Arm (mittlere Veränderung gegenüber Baseline 0,01 bzw. 0,01) und im Adalimumab-Arm (mittlere Veränderung gegenüber Baseline −0,05 bzw. −0,03) ebenfalls mittels standardmäßiger multipler Imputation berechnet. Die Hemmung des Fortschreitens der Gelenkschädigung wurde sowohl in der Population mit erhöhtem hs-CRP und/oder mindestens einer Knochenerosion zu Baseline als auch in der Gesamtpopulation bis Woche 52 sowohl im Bimekizumab-Arm (mittlere Veränderung gegenüber Baseline 0,10 bzw. 0,10) als auch im Adalimumab-Arm (mittlere Veränderung gegenüber Baseline −0,17 bzw. −0,12) aufrechterhalten.

Der beobachtete Anteil der Patienten, die von der Randomisierung bis Woche 52 kein radiologisch nachweisbares Fortschreiten der Gelenkschädigung (definiert als eine Veränderung des mTSS von ≤ 0,5 gegenüber Baseline) aufwiesen, betrug in der Population mit erhöhtem hs-CRP und/oder mindestens einer Knochenerosion 87,9 % (N = 276/314) für Bimekizumab und 84,8 % (N = 168/198) für Studienteilnehmer unter Placebo, die auf Bimekizumab umgestellt wurden, sowie 94,1 % (N = 96/102) für Adalimumab. Vergleichbare Raten wurden in der Gesamtpopulation beobachtet (89,3 % (N = 326/365) für Bimekizumab und 87,3 % (N = 207/237) für Studienteilnehmer unter Placebo, die auf Bimekizumab umgestellt wurden, sowie 94,1 % (N = 111/118) für Adalimumab).

Körperliche Funktionsfähigkeit und weitere gesundheitsbezogene Ergebnisse
Sowohl bDMARD-naive (BE OPTIMAL) als auch Anti-TNFα-IR-Patienten (BE COMPLETE),

Tabelle 7: Klinisches Ansprechen in den Studien BE OPTIMAL und BE COMPLETE

	BE OPTIMAL (bDMARD-naiv)				BE COMPLETE (anti-TNFα-IR)		
	Placebo (N = 281) n (%)	**BKZ 160 mg Q4W (N = 431)** n (%)	**Unterschied gegenüber Placebo (95 %-KI)[d]**	**Referenz-behandlung[e] (Adalimumab) (N = 140)** n (%)	**Placebo (N = 133)** n (%)	**BKZ 160 mg Q4W (N = 267)** n (%)	**Unterschied gegenüber Placebo (95 %-KI)[d]**
ACR 20 Woche 16 Woche 24 Woche 52	67 (23,8) - 	268 (62,2) 282 (65,4) 307 (71,2)	38,3 (31,4; 45,3)	96 (68,6) 99 (70,7) 102 (72,9)	21 (15,8)	179 (67,0)	51,2 (42,1; 60,4)
ACR 50 Woche 16 Woche 24 Woche 52	28 (10,0) - 	189 (43,9)* 196 (45,5) 235 (54,5)	33,9 (27,4; 40,4)	64 (45,7) 66 (47,1) 70 (50,0)	9 (6,8)	116 (43,4)*	36,7 (27,7; 45,7)
ACR 70 Woche 16 Woche 24 Woche 52	12 (4,3) - 	105 (24,4) 126 (29,2) 169 (39,2)	20,1 (14,7; 25,5)	39 (27,9) 42 (30,0) 53 (37,9)	1 (0,8)	71 (26,6)	25,8 (18,2; 33,5)
MDA[a] Woche 16 Woche 24 Woche 52	37 (13,2) - 	194 (45,0)* 209 (48,5) 237 (55,0)	31,8 (25,2; 38,5)	63 (45,0) 67 (47,9) 74 (52,9)	8 (6,0)	118 (44,2)*	38,2 (29,2; 47,2)
Patienten mit ≥ 3 % BSA	**(N = 140)**	**(N = 217)**		**(N = 68)**	**(N = 88)**	**(N = 176)**	
PASI 90 Woche 16 Woche 24 Woche 52	4 (2,9) - 	133 (61,3)* 158 (72,8) 155 (71,4)	58,4 (49,9; 66,9)	28 (41,2) 32 (47,1) 41 (60,3)	6 (6,8)	121 (68,8)*	61,9 (51,5; 72,4)
PASI 100 Woche 16 Woche 24 Woche 52	3 (2,1) - 	103 (47,5) 122 (56,2) 132 (60,8)	45,3 (36,7; 54,0)	14 (20,6) 26 (38,2) 33 (48,5)	4 (4,5)	103 (58,5)	54,0 (43,1; 64,8)
ACR 50/ PASI 100 Woche 16 Woche 24 Woche 52	0 - 	60 (27,6) 68 (31,3) 102 (47,0)	NC (NC, NC)	11 (16,2) 17 (25,0) 24 (35,3)	1 (1,1)	59 (33,5)	32,4 (22,3; 42,5)
Patienten mit LDI > 0 [b]	**(N = 47)**	**(N = 90)**					
Frei von Daktylitis [b] Woche 16	24 (51,1)	68 (75,6)***	24,5 (8,4; 40,6)				
Patienten mit LEI > 0 [c]	**(N = 106)**	**(N = 249)**					
Frei von Enthesitis [c] Woche 16	37 (34,9)	124 (49,8)**	14,9 (3,7; 26,1)				

ACR 50/PASI 100 = kombiniertes ACR-50- und PASI-100-Ansprechen. BKZ 160 mg Q4W = Bimekizumab 160 mg alle 4 Wochen. KI = Konfidenzintervall NC = nicht berechenbar (not calculable)

[a] Ein Patient wurde als Patient mit minimaler Krankheitsaktivität (*Minimal Disease Activity*, MDA) eingestuft, wenn er 5 der 7 folgenden Kriterien erfüllte: Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke ≤ 1; Anzahl geschwollener Gelenke ≤ 1; *Psoriasis Activity and Severity Index* ≤ 1 oder Körperoberfläche ≤ 3; vom Patienten angegebene Schmerzen auf Visueller Analogskala (VAS) ≤ 15; globale Krankheitsaktivität des Patienten auf VAS ≤ 20; *Health Assessment Questionnaire Disability Index* ≤ 0,5; schmerzende entheseale Punkte ≤ 1

[b] Auf der Grundlage gepoolter Daten aus den Studien BE OPTIMAL und BE COMPLETE für Patienten mit einem *Leeds Dactylitis Index* (LDI) > 0 zu Baseline. Frei von Daktylitis bedeutet LDI = 0

[c] Auf der Grundlage gepoolter Daten aus den Studien BE OPTIMAL und BE COMPLETE für Patienten mit einem *Leeds Enthesitis Index* (LEI) > 0 zu Baseline. Frei von Enthesitis bedeutet LEI = 0

[d] Unbereinigte Unterschiede werden angezeigt

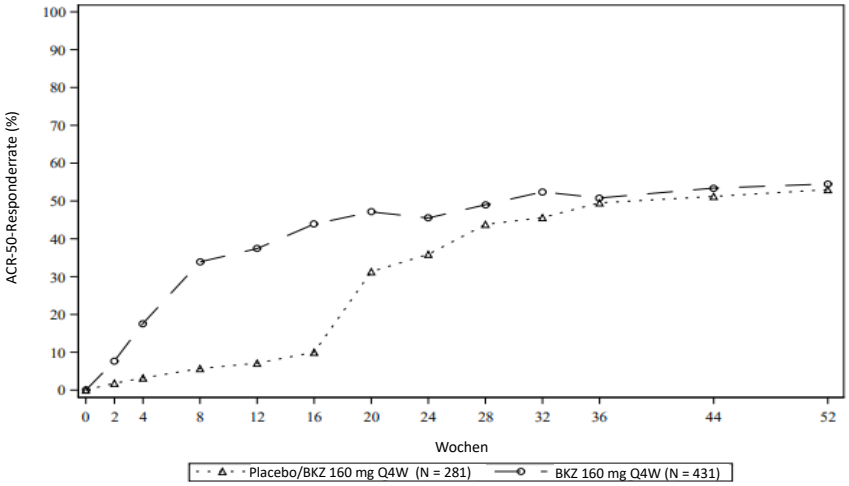
[e] Kein statistischer Vergleich mit Bimekizumab oder Placebo durchgeführt

* p < 0,001 gegenüber Placebo, multiplizitätsbereinigt. ** p = 0,008 im Vergleich zu Placebo, multiplizitätsbereinigt. *** p = 0,002 im Vergleich zu Placebo, multiplizitätsbereinigt. NRI wird verwendet. Andere Endpunkte in Woche 16 und alle Endpunkte in Woche 24 und Woche 52 waren nicht Teil der sequenziellen Testhierarchie und alle Vergleiche sind nominal.

die Bimekizumab erhielten, zeigten in Woche 16 eine signifikante Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit gegenüber Baseline im Vergleich zu Placebo-Patienten (p < 0,001), bewertet anhand des HAQ-DI (Veränderung des Kleinste-Quadrate-Mittelwerts gegenüber Baseline: –0,3 versus –0,1 in BE OPTIMAL bzw. –0,3 versus 0 in BE COMPLETE). In beiden Studien erreichte ein größerer Anteil der Patienten in der Bimekizumab-Gruppe in Woche 16 eine klinisch bedeutsame Verringerung des HAQ-DI-Wertes um mindestens 0,35 gegenüber Baseline als in der Placebo-Gruppe.

Mit Bimekizumab behandelte Patienten zeigten in Woche 16 im Vergleich zu Placebo eine signifikante Verbesserung des Scores im Short Form-36-Gesundheitsfragebogen (*Short Form-36 item Health Survey Physical Component Summary*, SF-36 PCS) (Veränderung des Kleinste-Quadrate-Mittel-

Abbildung 5: ACR-50-Ansprechen im Zeitverlauf bis Woche 52 in BE OPTIMAL (NRI)



Patienten, die Placebo erhielten, wurden in Woche 16 auf Bimekizumab 160 mg Q4W umgestellt.

Abbildung 6: ACR-50-Ansprechen im Zeitverlauf bis Woche 16 in BE COMPLETE (NRI)

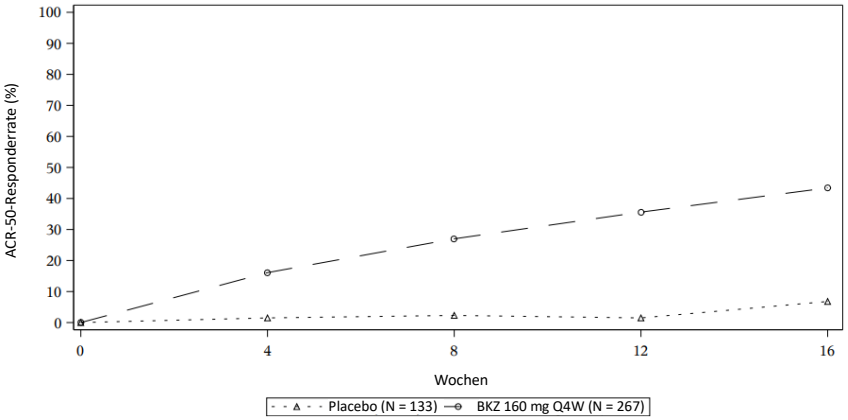


Tabelle 8: Veränderung des vdHmTSS in BE OPTIMAL in Woche 16

	Placebo	**BKZ 160 mg Q4W**	**Unterschied gegenüber Placebo (95 %-KI)[a)]**
Population mit erhöhtem hs-CRP und/oder mindestens 1 Knochenerosion zu Baseline	**(N = 227)**	**(N = 361)**	
Mittlere Veränderung gegenüber Baseline (SE)	0,36 (0,10)	0,04 (0,05)*	–0,32 (–0,35; –0,30)
Gesamtpopulation	**(N = 269)**	**(N = 420)**	
Mittlere Veränderung gegenüber Baseline (SE)	0,32 (0,09)	0,04 (0,04)*	–0,26 (–0,29; –0,23)

* p = 0,001 im Vergleich zu Placebo. p-Werte basieren auf einer referenzbasierten Imputation unter Verwendung des Unterschieds im Kleinste-Quadrate-Mittelwert anhand eines ANCOVA-Modells mit der Behandlung, der Knochenerosion zu Baseline und der Region als feste Effekte und dem Baseline-Score als Kovariate.
Die zusammenfassenden Daten für Woche 16 basieren auf dem ersten Wertesatz für die Primäranalyse.

a) Unbereinigte Unterschiede werden angezeigt

werts gegenüber Baseline: 6,3 versus 1,9, p < 0,001 in BE OPTIMAL und 6,2 versus 0,1, p < 0,001 in BE COMPLETE).

In beiden Studien berichteten die mit Bimekizumab behandelten Patienten im Vergleich zur Placebogruppe in Woche 16 über eine deutliche Verringerung der Müdigkeit gegenüber Baseline, gemessen anhand des FACIT-(*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy*-)Fatigue-Scores. In der mit Bimekizumab behandelten Gruppe wurde im Vergleich zur Placebogruppe in Woche 16 auch eine deutliche Verbesserung des *Psoriasis-Arthritis-Impact-of-Disease-12*-(PsAID-12)-Scores gegenüber Baseline beobachtet.

Bei Patienten mit axialer Beteiligung zu Baseline, etwa 74 % der Patienten (definiert als ein BASDAI-Wert [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*] ≥ 4), hatte sich der BASDAI-Wert in Woche 16 gegenüber Baseline im Vergleich zu Placebo stärker verbessert.

Die bis Woche 16 erzielten Verbesserungen bei allen Messgrößen der körperlichen Funktionsfähigkeit und anderen oben erwähnten gesundheitsbezogenen Ergebnisse (HAQ-DI-, SF-36 PCS-, FACIT-Fatigue-, PsAID-12-Werte und BASDAI) blieben in BE OPTIMAL bis Woche 52 erhalten.

In der BE OPTIMAL-Studie erreichten in Woche 52 65,5 % der mit Bimekizumab behandelten Patienten eine völlige Symptomfreiheit der Nägel (mNAPSI-Abheilung bei Patienten mit einem mNAPSI-Wert von über 0 zu Baseline).

Axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA und AS)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bimekizumab wurde bei 586 erwachsenen Patienten (mindestens 18 Jahre alt) mit aktiver axialer Spondyloarthritis (axSpA) in zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien untersucht, eine bei nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis (nr-axSpA) und eine bei ankylosierender Spondylitis (AS), auch als röntgenologische axiale Spondyloarthritis (axSpA) bezeichnet. Der primäre Endpunkt war in beiden Studien der Anteil der Patienten, die in Woche 16 ein ASAS(*Assessment of SpondyloArthritis International Society*)-40-Ansprechen erreichten. Beide Patientengruppen hatten übereinstimmende Ergebnisse.

In der Studie BE MOBILE 1 (AS0010) wurden 254 Patienten mit aktiver nr-axSpA untersucht. Die Patienten hatten eine axSpA (Alter bei Beginn der Symptome < 45 Jahre), die den ASAS-Klassifizierungskriterien entsprach, und eine aktive Erkrankung, definiert als *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) ≥ 4 und Wirbelsäulenschmerzen ≥ 4 auf einer numerischen Bewertungsskala von 0 bis 10 (nach BASDAI Frage 2), sowie keine Anzeichen für radiologisch nachweisbare Veränderungen in den Iliosakralgelenken, die den modifizierten New-York-Klassifikationskriterien der AS entsprechen würden. Die Patienten zeigten auch objektive Anzeichen einer Entzündung, festgestellt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder mittels Nachweis einer Sakroiliitis in der Magnetresonanztomographie (MRT) sowie ein unzureichendes Ansprechen auf zwei verschiedene nicht-steroidale Antirheumatika (NSARs oder *non-steroidal anti-inflammatory drugs*, NSAIDs) beziehungsweise eine Unverträglichkeit oder Gegenanzeige gegen NSARs in der Vorgeschichte. Die Patienten wurden randomisiert (1:1) und erhielten entweder Bimekizumab 160 mg alle 4 Wochen bis Woche 52 oder Placebo bis Woche 16, gefolgt von Bimekizumab 160 mg alle 4 Wochen bis Woche 52. Bei Baseline betrug die mittlere Dauer der nr-axSpA-Symptome 9 Jahre (Median 5,5 Jahre). 10,6 % der Patienten wurden zuvor mit einem Anti-TNFα-Wirkstoff behandelt.

In der BE MOBILE 2-Studie (AS0011) wurden 332 Patienten mit aktiver AS mit dokumentiertem radiologischem Nachweis (Röntgen) untersucht, die die modifizierten New-York-Klassifikationskriterien der AS erfüllten. Die Patienten hatten eine aktive Erkrankung, definiert als BASDAI ≥ 4 und Wirbelsäulenschmerzen ≥ 4 auf einer numerischen Bewertungsskala von 0 bis 10 (nach BASDAI Frage 2). Die Patienten mussten in der Vergangenheit unzureichend auf 2 verschiedene NSARs angesprochen haben oder eine Unverträglichkeit oder Gegenanzeige für NSARs aufweisen. Die Patienten wurden randomisiert (2:1) und erhielten entweder Bimekizumab 160 mg alle 4 Wochen bis Woche 52 oder Placebo bis Woche 16, gefolgt von Bimekizumab 160 mg alle 4 Wochen bis Woche 52. Bei Baseline betrug die mittlere Dauer der AS-Symptome 13,5 Jahre (Median 11 Jahre). 16,3 % der Patienten wurden zuvor mit einem Anti-TNFα-Wirkstoff behandelt.

Klinisches Ansprechen
Die Behandlung mit Bimekizumab führte sowohl in der Patientengruppe mit nr-axSpA als auch in jener mit AS im Vergleich zu Placebo in Woche 16 zu einer signifikanten Besserung der Symptome und der Krankheitsaktivität (siehe Tabelle 9). Das klinische Ansprechen blieb in der Beurteilung gemäß allen in Tabelle 9 dargestellten Endpunkten in beiden Patientengruppen bis Woche 52 erhalten.

Siehe Tabelle 9

Der Anteil der Patienten in BE MOBILE 1, die in Woche 16 einen ASDAS < 2,1 (eine Kombination aus ASDAS-ID [*inactive disease*] und ASDAS-LD [*low disease*]) erreichten, betrug in der Bimekizumab-Gruppe 46,1 % und 21,1 % in der Placebogruppe (multiple Imputation). In Woche 52 erreichten 61,6 % der Patienten in der Bimekizumab-Gruppe einen ASDAS < 2,1, davon 25,2 % mit inaktiver Krankheit (ASDAS < 1,3).

Der Anteil der Patienten in BE MOBILE 2, die in Woche 16 einen ASDAS < 2,1 (eine Kombination aus ASDAS-ID und ASDAS-LD) erreichten, betrug in der Bimekizumab-Gruppe 44,8 % und 17,4 % in der Placebogruppe (multiple Imputation). In Woche 52 erreichten 57,1 % der Patienten in der Bimekizumab-Gruppe einen ASDAS < 2,1, davon 23,4 % mit inaktiver Krankheit (ASDAS < 1,3).

Alle vier ASAS-40-Komponenten (Gesamtwirbelsäulenschmerzen, Morgensteifigkeit, *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* [BASFI] und *Patient's Global Assessment of Disease Activity* [PGADA]) verbesserten sich unter der Bimekizumab-Behandlung und trugen zum gesamten ASAS-40-Ansprechen in Woche 16 bei. Diese Verbesserungen blieben in beiden Patientengruppen bis Woche 52 erhalten.

Die Verbesserungen bei anderen Wirksamkeitsparametern sind in Tabelle 10 dargestellt.

Siehe Tabelle 10 auf Seite 12

Die Behandlung mit Bimekizumab war sowohl in der nr-axSpA- als auch in der AS-Patientengruppe mit einem schnellen Wirkeintritt assoziiert.
Das ASAS-40-Ansprechen auf die Behandlung war in BE MOBILE 1 bereits in Woche 1 (16,4 % gegenüber 1,6 %, nominal p < 0,001) und in BE MOBILE 2 in Woche 2 (16,7 % gegenüber 7,2 %, nominal p = 0,019) unter Bimekizumab stärker als unter Placebo.

Unter Bimekizumab wurde bereits in Woche 2 sowohl in der nr-axSpA- als auch in der AS-Patientengruppe außerdem ein rascher Rückgang der systemischen Entzündung, bestimmt anhand der hs-CRP-Werte, verzeichnet mit nominalen p-Werten < 0,001 in beiden Studien.

Siehe Abbildungen 7 und 8 auf Seite 12

In einer integrierten Analyse zu BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2 blieb bei den mit Bimekizumab behandelten Patienten, die in Woche 16 ein ASAS-40-Ansprechen erreichten, dieses Ansprechen bei 82,1 % bis Woche 52 erhalten.

Die Wirksamkeit von Bimekizumab wurde unabhängig von Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Krankheitsdauer, Entzündungsstatus zu Baseline, Baseline-ASDAS und begleitenden cDMARDs nachgewiesen.

Ein vergleichbares ASAS-40-Ansprechen war bei Patienten unabhängig von einer vorherigen anti-TNFα-Behandlung zu beobachten.

In Woche 16 war bei Patienten mit Enthesitis bei Baseline der Anteil der Patienten (NRI) mit abklingender Enthesitis gemäß *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Index* (MASES) unter Bimekizumab größer als unter Placebo (BE MOBILE 1: 51,1 % gegenüber 23,9 % und BE MOBILE 2: 51,5 % gegenüber 32,8 %). Das Abklingen der Enthesitis blieb unter Bimekizumab in beiden Studien bis zur

Tabelle 9: Klinisches Ansprechen in BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2

	BE MOBILE 1 (nr-axSpA)			BE MOBILE 2 (AS)		
	Placebo (N = 126) n (%)	**BKZ 160 mg Q4W (N = 128) n (%)**	**Unterschied gegenüber Placebo (95 %-KI)[a)]**	**Placebo (N = 111) n (%)**	**BKZ 160 mg Q4W (N = 221) n (%)**	**Unterschied gegenüber Placebo (95 %-KI)[a)]**
ASAS 40 Woche 16 Woche 52	27 (21,4)	61 (47,7)* 78 (60,9)	26,2 (14,9; 37,5)	25 (22,5)	99 (44,8)* 129 (58,4)	22,3 (11,5; 33,0)
ASAS-40 ohne anti-TNFα-Vorbehandlung Woche 16 Woche 52	(N = 109) 25 (22,9)	(N = 118) 55 (46,6) 73 (61,9)	24,8 (12,4; 37,1)	(N = 94) 22 (23,4)	(N = 184) 84 (45,7)* 108 (58,7)	22,3 (10,5; 34,0)
ASAS 20 Woche 16 Woche 52	48 (38,1)	88 (68,8)* 94 (73,4)	30,7 (19,0; 42,3)	48 (43,2)	146 (66,1)* 158 (71,5)	22,8 (11,8; 33,8)
ASAS – partielle Remission Woche 16 Woche 52	9 (7,1)	33 (25,8)* 38 (29,7)	18,6 (9,7; 27,6)	8 (7,2)	53 (24,0)* 66 (29,9)	16,8 (8,1; 25,5)
ASDAS – erhebliche Verbesserung Woche 16 Woche 52	9 (7,1)	35 (27,3)* 47 (36,7)	20,2 (11,2; 29,3)	6 (5,4)	57 (25,8)* 71 (32,1)	20,4 (11,7; 29,1)
BASDAI-50 Woche 16 Woche 52	27 (21,4)	60 (46,9) 69 (53,9)	25,3 (14,0; 36,6)	29 (26,1)	103 (46,6) 119 (53,8)	20,5 (9,6; 31,4)

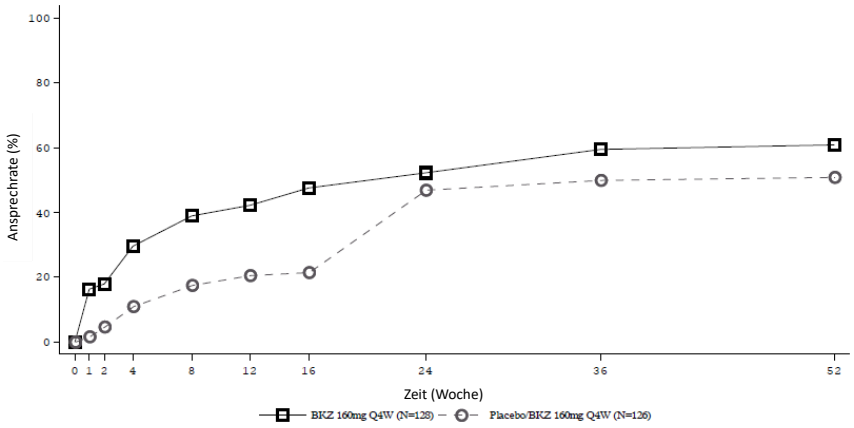
BKZ 160 mg Q4W = Bimekizumab 160 mg alle 4 Wochen. ASDAS = *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*.
NRI wird verwendet.
a) Unbereinigte Unterschiede werden dargestellt.
* p < 0,001 gegenüber Placebo, für Multiplizität korrigiert.

Tabelle 10: Weitere Wirksamkeitsparameter in BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2

	BE MOBILE 1 (nr-axSpA)		BE MOBILE 2 (AS)	
	Placebo (N = 126)	**BKZ 160 mg Q4W (N = 128)**	**Placebo (N = 111)**	**BKZ 160 mg Q4W (N = 221)**
Nächtliche Wirbelsäulenschmerzen				
Baseline	6,7	6,9	6,8	6,6
Mittlere Veränderung in Woche 16 gegenüber Baseline	–1,7	–3,6*	–1,9	–3,3*
Mittlere Veränderung in Woche 52 gegenüber Baseline		–4,3		–4,1
BASDAI				
Baseline	6,7	6,9	6,5	6,5
Mittlere Veränderung in Woche 16 gegenüber Baseline	–1,5	–3,1*	–1,9	–2,9*
Mittlere Veränderung in Woche 52 gegenüber Baseline		–3,9		–3,6
BASMI				
Baseline	3,0	2,9	3,8	3,9
Mittlere Veränderung in Woche 16 gegenüber Baseline	–0,1	–0,4	–0,2	–0,5**
Mittlere Veränderung in Woche 52 gegenüber Baseline		–0,6		–0,7
hs-CRP (mg/l)				
Baseline (geometrisches Mittel)	5,0	4,6	6,7	6,5
Verhältnis zu Baseline in Woche 16	0,8	0,4	0,9	0,4
Verhältnis zu Baseline in Woche 52		0,4		0,3

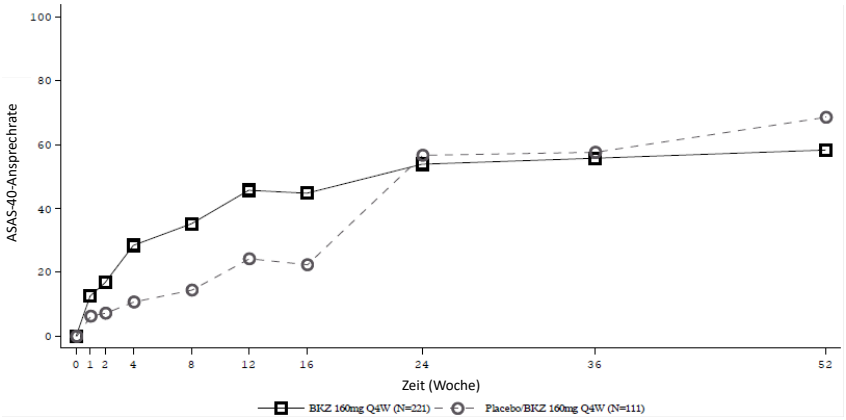
BASMI = *Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index*. Hs-CRP = hochsensitives C-reaktives Protein
MI wird verwendet.
*p < 0,001 referenzbasierte Imputation, gegenüber Placebo, für Multiplizität korrigiert. **p < 0,01 referenzbasierte Imputation, gegenüber Placebo, für Multiplizität korrigiert.

Abbildung 7: ASAS-40-Ansprechen im Zeitverlauf bis Woche 52 in BE MOBILE 1 (NRI)



Patienten, die Placebo erhielten, wurden in Woche 16 auf Bimekizumab 160 mg Q4W umgestellt.

Abbildung 8: ASAS-40-Ansprechen im Zeitverlauf bis Woche 52 in BE MOBILE 2 (NRI)



Patienten, die Placebo erhielten, wurden in Woche 16 auf Bimekizumab 160 mg Q4W umgestellt.

Woche 52 erhalten (BE MOBILE 1: 54,3 % und BE MOBILE 2: 50,8 %).

Verringerung der Entzündung
Bimekizumab verringerte die Entzündungswerte gemäß hs-CRP (siehe Tabelle 10) und gemäß MRT in einer Bildgebungs-Substudie. Die Entzündungszeichen wurden zu Baseline und in Woche 16 mittels MRT beurteilt und als Veränderung im SPARCC(*Spondyloarthritis Research Consortium of Canada*)-Score für die Iliosakralgelenke und im ASspiMRI-a(*Ankylosing Spondylitis spine Magnetic Resonance Imagine-activity*)-Score in der Berlin-Modifikation für die Wirbelsäule gegenüber Baseline ausgedrückt. Eine Verringerung der Entzündungszeichen sowohl in den Iliosakralgelenken als auch in der Wirbelsäule wurde bei den mit Bimekizumab behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo beobachtet (siehe Tabelle 11). Die Verringerung der Entzündung gemäß hs-CRP und gemäß MRT blieb bis Woche 52 erhalten.

Siehe Tabelle 11 auf Seite 13

Körperliche Funktionsfähigkeit und weitere gesundheitsbezogene Ergebnisse
Die mit Bimekizumab behandelten Patienten zeigten eine signifikante Verbesserung der körperlichen Funktion gemäß BASFI-Beurteilung gegenüber Baseline im Vergleich zu Placebo (Veränderung des Kleinste-Quadrate-Mittelwerts in Woche 16 gegenüber Baseline in BE MOBILE 1: –2,4 gegenüber –0,9, p < 0,001 und in BE MOBILE 2: –2,0 gegenüber –1,0, p < 0,001). Die mit Bimekizumab behandelten Patienten zeigten eine signifikante Verbesserung im SF-36 PCS-Score gegenüber Baseline im Vergleich zu Placebo (Veränderung des Kleinste-Quadrate-Mittelwerts in Woche 16 gegenüber Baseline in BE MOBILE 1: 9,3 gegenüber 5,4, p < 0,001 und in BE MOBILE 2: 8,5 gegenüber 5,2, p < 0,001).

Die mit Bimekizumab behandelten Patienten zeigten eine signifikante Verbesserung der

Tabelle 11: Verringerung der Entzündung gemäß MRT in BE MOBILE 1 und BE MOBILE 2

	BE MOBILE 1 (nr-axSpA)		BE MOBILE 2 (AS)	
	Placebo	**BKZ 160 mg Q4W**	**Placebo**	**BKZ 160 mg Q4W**
SPARCC-Score				
Mittlere Veränderung in Woche 16 gegenüber Baseline [a)]	–1,56 (N = 62)	–6,15 (N = 78)	0,59 (N = 46)	–4,51 (N = 81)
Mittlere Veränderung in Woche 52 gegenüber Baseline [a)]		–7,57 (N = 67)		–4,67 (N = 78)
ASspiMRI-a-Score (in der Berlin Modifikation)				
Mittlere Veränderung in Woche 16 gegenüber Baseline [a)]	0,03 (N = 60)	–0,36 (N = 74)	–0,34 (N = 46)	–2,23 (N = 81)
Mittlere Veränderung in Woche 52 gegenüber Baseline [a)]		–0,70 (N = 65)		–2,38 (N = 77)

a) Die Werte für die Veränderung gegenüber Baseline basieren auf den beobachteten Fällen und wurden durch die zentrale Auswertung des Datensatzes für Woche 52 ermittelt.

gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß ASQoL (*AS Quality of Life Questionnaire*) gegenüber Baseline im Vergleich zu Placebo (Veränderung des Kleinste-Quadrate-Mittelwerts in Woche 16 gegenüber Baseline in BE MOBILE 1: –4,9 gegenüber –2,3, $p < 0{,}001$ und in BE MOBILE 2: –4,6 gegenüber –3,0, $p < 0{,}001$) sowie eine bedeutsame Verringerung der Ermüdung gemäß FACIT-Fatigue-Score (mittlere Veränderung in Woche 16 gegenüber Baseline in BE MOBILE 1: 8,5 für Bimekizumab gegenüber 3,9 für Placebo und in BE MOBILE 2: 8,4 für Bimekizumab gegenüber 5,0 für Placebo).

Die bis Woche 16 erzielten Verbesserungen bei allen Messgrößen der körperlichen Funktion und den anderen zuvor erwähnten gesundheitsbezogenen Ergebnissen (BASFI-, SF-36 PCS-, ASQoL- und FACIT-Fatigue-Score) blieben in beiden Studien bis Woche 52 erhalten.

Extraartikuläre Manifestation
In gepoolten Daten aus BE MOBILE 1 (nr-axSpA) und BE MOBILE 2 (AS) war in Woche 16 der Anteil der Patienten, die eine Uveitis entwickelten, unter Bimekizumab (0,6 %) geringer als unter Placebo (4,6 %). Die Uveitis-Inzidenz blieb unter Langzeitbehandlung mit Bimekizumab gering (1,2/100 Patientenjahre in den gepoolten Phase-II/III-Studien).

Hidradenitis suppurativa

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bimekizumab wurde bei 1014 erwachsenen Patienten (mindestens 18 Jahre alt) mit mittelschwerer bis schwerer Hidradenitis suppurativa (HS) in zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien (HS0003 – BE HEARD I und HS0004 – BE HEARD II) untersucht. Bei den Patienten wurde HS seit mindestens 6 Monaten mit einer Erkrankung im Hurley-Stadium II oder Hurley-Stadium III und mit ≥ 5 entzündlichen Läsionen (d. h. Anzahl der Abszesse plus Anzahl der entzündlichen Knoten) diagnostiziert, und sie sprachen in der Vorgeschichte unzureichend auf eine systemische Antibiotikatherapie zur Behandlung von HS an.

In beiden Studien wurden die Patienten randomisiert (2:2:2:1), um Bimekizumab 320 mg alle 2 Wochen für 48 Wochen (320 mg Q2W/Q2W) oder Bimekizumab 320 mg alle 4 Wochen für 48 Wochen (320 mg Q4W/Q4W) oder Bimekizumab 320 mg alle 2 Wochen bis Woche 16, gefolgt von 320 mg alle 4 Wochen bis Woche 48 (320 mg Q2W/Q4W) oder Placebo bis Woche 16, gefolgt von Bimekizumab 320 mg alle 2 Wochen bis Woche 48 zu erhalten. Die gleichzeitige Einnahme von oralen Antibiotika war erlaubt, wenn der Patient für 28 Tage vor Baseline ein stabiles Dosisregime Doxycyclin, Minocyclin oder ein gleichwertiges systemisches Tetrazyklin erhielt.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt in beiden Studien war das klinische Ansprechen der Hidradenitis suppurativa 50 ($HiSCR_{50}$) in Woche 16, d. h. eine Verringerung der Gesamtzahl der Abszesse und entzündlichen Knoten um mindestens 50 % ohne Zunahme der Anzahl der Abszesse oder drainierenden Tunnel gegenüber Baseline.

Die Baseline-Merkmale waren in beiden Studien gleich und spiegeln eine Population mit mittelschwerer bis schwerer HS wider. Die Patienten hatten eine mediane Krankheitsdauer von 5,3 Jahren (Mittelwert 8,0 Jahre). Der Anteil der Patienten im Hurley-Stadium II und III betrug 55,7 % (50,3 % in HS0003 und 61,1 % in HS0004) bzw. 44,3 % (49,7 % in HS0003 und 38,9 % in HS0004), und 8,5 % erhielten eine begleitende Antibiotikatherapie für HS. Der mittlere Gesamtscore des *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) betrug bei Baseline 11,4. 56,8 % der Patienten waren weiblich, und das Durchschnittsalter aller Patienten betrug 36,6 Jahre. 79,7 % der Patienten waren weiß, und 10,8 % waren schwarz oder afroamerikanisch. 45,6 % der Patienten waren derzeit Raucher.

Klinisches Ansprechen
Die Behandlung mit Bimekizumab führte zu einer klinisch relevanten Verbesserung der Krankheitsaktivität gegenüber Placebo in Woche 16. Die wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 12 und 13 dargestellt. Die Ergebnisse in Tabelle 12 spiegeln die vordefinierte primäre Analyse wider, bei der jede systemische Antibiotikaeinnahme vor Woche 16 zu einer Imputation von Nicht-Ansprechen führte. In Tabelle 13 führte nur die Einnahme von systemischen Antibiotika, die vom Prüfarzt als Notfallbehandlung für HS angesehen wurde, zur Imputation von Nicht-Ansprechen.

Siehe Tabellen 12 und 13 auf Seite 14

In beiden Studien trat die Wirkung von Bimekizumab bereits in Woche 2 ein.

Die Wirksamkeit von Bimekizumab wurde unabhängig von vorheriger Biologika-Therapie und systemischer Antibiotikaeinnahme zu Studienbeginn nachgewiesen.
Das klinische Ansprechen hielt in beiden Studien bis Woche 48 an (siehe Tabelle 14).

Siehe Tabelle 14 auf Seite 14

Gesundheitsbezogene Lebensqualität
In beiden Studien erfuhren die mit Bimekizumab behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo eine deutlichere Verbesserung ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mit dem hautspezifischen Standard-DLQI gemessen wurde (Tabelle 15).

Siehe Tabelle 15 auf Seite 15

Die in Woche 16 mit Bimekizumab erzielte Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität blieb bis Woche 48 erhalten.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Bimzelx eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zu Psoriasis, chronischer idiopathischer Arthritis und Hidradenitis suppurativa gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen (PK) Eigenschaften von Bimekizumab waren bei Patienten mit Plaque-Psoriasis, Psoriasis-Arthritis und axialer Spondyloarthritis (nr-axSpA und AS) vergleichbar.

Auf Basis der populationspharmakokinetischen Analysen und unter Verwendung eines Referenz-Körpergewichts von 90 kg wurden die scheinbare Clearance und das Verteilungsvolumen von Bimekizumab bei Patienten mit Hidradenitis suppurativa auf etwa 31 bzw. 18 % höher geschätzt als bei den oben genannten Indikationen, wobei die Halbwertszeit bei HS auf 20 Tage geschätzt wurde. Folglich war die mediane Steady-State-Talkonzentration bei einer Dosis von 320 mg alle 4 Wochen bei HS im Vergleich zu anderen Indikationen um etwa 40 % niedriger.

Tabelle 12: Ansprechen in BE HEARD I und BE HEARD II in Woche 16 – Primäranalyse[a]

	BE HEARD I			BE HEARD II		
	Placebo (N = 72)	**BKZ 320 mg Q4W (N = 144)**	**BKZ 320 mg Q2W (N = 289)**	**Placebo (N = 74)**	**BKZ 320 mg Q4W (N = 144)**	**BKZ 320 mg Q2W (N = 291)**
$HiSCR_{50}$, % (95 %-KI)	28,7 (18,1; 39,3)	45,3 (36,8; 53,8)	47,8* (41,8; 53,7)	32,2 (21,4; 42,9)	53,8* (45,4; 62,1)	52,0* (46,1; 57,8)
$HiSCR_{75}$, % (95 %-KI)	18,4 (9,3; 27,5)	24,7 (17,3; 32,1)	33,4* (27,8; 39,1)	15,6 (7,2; 24,0)	33,7* (25,7; 41,7)	35,7* (30,1; 41,3)
HSSDD-Ansprechen schlimmster Hautschmerz[b] in % (95 %-KI)	15,0 (3,6; 26,5)	22,1 (12,7; 31,4)	32,3 (25,1; 39,5)	10,9 (1,7; 20,1)	28,6 (19,5; 37,8)	31,8 (25,1; 38,4)

a) Patienten, die aus irgendeinem Grund systemische Antibiotika einnehmen oder die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse oder mangelnder Wirksamkeit abbrechen, werden bei allen nachfolgenden Besuchen für Responder-Variablen als Non-Responder behandelt (oder unterliegen bei kontinuierlichen Variablen einer Mehrfach-Imputation). Andere fehlende Daten wurden durch mehrfache Imputation ersetzt.

b) Ansprechen von Hautschmerzen, basierend auf dem Schwellenwert für eine klinisch bedeutsame Veränderung innerhalb eines Patienten (definiert als eine Verringerung des wöchentlichen Wertes für die schlimmsten Hautschmerzen im täglichen Tagebuch für Hidradenitis-Suppurativa-Symptome (*Hidradenitis Suppurativa Symptom Daily Diary* , HSSDD) um mindestens 3 Punkte gegenüber Baseline) in Woche 16 bei Studienteilnehmern mit einem Wert von ≥ 3 zur Baseline. Für BE HEARD I: N = 46 für Placebo, N = 103 für BKZ Q4W und N = 190 für BKZ Q2W; BE HEARD II: N = 49 für Placebo, N = 108 für BKZ Q4W und N = 209 für BKZ Q2W.

* $p < 0{,}025$ gegenüber Placebo, für Multiplizität korrigiert.

Tabelle 13: Ansprechen in BE HEARD I und BE HEARD II in Woche 16 – unterstützende Analyse[a]

	BE HEARD I			BE HEARD II		
	Placebo (N = 72)	**BKZ 320 mg Q4W (N = 144)**	**BKZ 320 mg Q2W (N = 289)**	**Placebo (N = 74)**	**BKZ 320 mg Q4W (N = 144)**	**BKZ 320 mg Q2W (N = 291)**
$HiSCR_{50}$, % (95 %-KI)	34,0 (23,0; 45,1)	53,5 (45,0; 62,0)	55,2 (49,2; 61,1)	32,3 (21,5; 43,1)	58,5 (50,2; 66,8)	58,7 (53,0; 64,5)
$HiSCR_{75}$, % (95 %-KI)	18,3 (9,3; 27,3)	31,4 (23,5; 39,4)	38,7 (32,9; 44,5)	15,7 (7,2; 24,1)	36,4 (28,3; 44,5)	39,7 (34,0; 45,5)
HSSDD-Ansprechen schlimmster Hautschmerz[b] in % (95 %-KI)	16,1 (4,5; 27,8)	25,3 (16,0; 34,7)	36,7 (29,4; 44,1)	11,1 (1,8; 20,4)	32,9 (23,5; 42,4)	36,7 (29,8; 43,6)

a) *Post-hoc*-Analyse (modifizierte Non-Responder-Imputation [mNRI]): Patienten, die systemische Antibiotika als Notfallmedikation für HS gemäß der Definition des Prüfarztes einnehmen oder die die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder mangelnder Wirksamkeit abbrechen, werden bei allen nachfolgenden Besuchen für Responder-Variablen als Non-Responder behandelt (oder unterliegen bei kontinuierlichen Variablen einer multiplen Imputation). Andere fehlende Daten wurden durch mehrfache Imputation ersetzt.

b) Ansprechen von Hautschmerzen, basierend auf dem Schwellenwert für eine klinisch bedeutsame Veränderung innerhalb eines Patienten (definiert als eine Abnahme des wöchentlichen Wertes für die schlimmsten Hautschmerzen im täglichen Tagebuch für Hidradenitis-Suppurativa-Symptome (HSSDD) um mindestens 3 Punkte gegenüber Baseline) in Woche 16 bei Studienteilnehmern mit einem Wert von ≥ 3 zur Baseline. Für BE HEARD I: N = 46 für Placebo, N = 103 für BKZ Q4W und N = 190 für BKZ Q2W; BE HEARD II: N = 49 für Placebo, N = 108 für BKZ Q4W und N = 209 für BKZ Q2W.

Tabelle 14: Ansprechen in BE HEARD I und BE HEARD II in Woche 48 (mNRI*)

	BE HEARD I			BE HEARD II		
	BKZ 320 mg Q4W/Q4W (N = 144)	**BKZ 320 mg Q2W/Q4W (N = 146)**	**BKZ 320 mg Q2W/Q2W (N = 143)**	**BKZ 320 mg Q4W/Q4W (N = 144)**	**BKZ 320 mg Q2W/Q4W (N = 146)**	**BKZ 320 mg Q2W/Q2W (N = 145)**
$HiSCR_{50}$, %	52,7	61,4	60,6	63,2	63,8	60,6
$HiSCR_{75}$, %	40,5	44,7	47,6	53,9	48,8	47,3

* mNRI (modifizierte Non-Responder-Imputation): Patienten, die systemische Antibiotika als Notfallmedikation für HS gemäß der Definition des Prüfarztes einnehmen oder die die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen oder mangelnder Wirksamkeit abbrechen, werden bei allen nachfolgenden Besuchen für Responder-Variablen als Non-Responder behandelt (oder unterliegen bei kontinuierlichen Variablen einer multiplen Imputation). Andere fehlende Daten wurden durch mehrfache Imputation ersetzt. Dieser explorative Ansatz zum Umgang mit fehlenden Daten wurde post-hoc durchgeführt.

Resorption

Auf Basis der populationspharmakokinetischen Analyse erreichte Bimekizumab nach einer subkutanen Einzeldosis von 320 mg bei Plaque-Psoriasis-Patienten eine mediane (2,5. und 97,5. Perzentil) maximale Plasmakonzentration von 25 (12 – 50) µg/ml zwischen 3 und 4 Tagen nach der Dosisgabe.

Die populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass Bimekizumab bei gesunden Freiwilligen mit einer durchschnittlichen absoluten Bioverfügbarkeit von 70,1 % resorbiert wurde.

Basierend auf simulierten Daten liegen die mediane (2,5. und 97,5. Perzentil) Spitzen- bzw. Talkonzentration im *Steady-State* nach subkutaner Verabreichung von 320 mg alle 4 Wochen bei 43 (20 – 91) µg/ml bzw. 20 (7 – 50) µg/ml und der *Steady-State* wird bei vierwöchentlicher Dosisgabe nach etwa 16 Wochen erreicht. Im Vergleich zur Exposition nach einer Einzeldosis zeigte die populationspharmakokinetische Analyse, dass die Patienten nach wiederholter vierwöchentlicher Verabreichung einen 1,74-fachen Anstieg der maximalen Plasmakonzen-

Tabelle 15: Gesundheitsbezogene Lebensqualität in BE HEARD I und BE HEARD II in Woche 16

	BE HEARD I			BE HEARD II		
	Placebo (N = 72)	**BKZ 320 mg Q4W (N = 144)**	**BKZ 320 mg Q2W (N = 289)**	**Placebo (N = 74)**	**BKZ 320 mg Q4W (N = 144)**	**BKZ 320 mg Q2W (N = 291)**
DLQI- Gesamtscore Mittlere cfb[a] (SE)	–2,9 (0,8)	–5,4 (0,6)	–5,0 (0,4)	–3,2 (0,6)	–4,5 (0,5)	–4,6 (0,3)

Der DLQI-Gesamtwert reicht von 0 bis 30, wobei höhere Werte eine geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität (*health-related quality of life*, HRQoL) anzeigen.
Patienten, die systemische Antibiotika als Notfallmedikation für HS gemäß der Definition des Prüfarztes einnehmen oder die die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen oder mangelnder Wirksamkeit abbrechen, unterliegen einer Mehrfach-Imputation. Andere fehlende Daten wurden durch mehrfache Imputation ersetzt.
[a]) cfb: Änderung gegenüber Baseline.

trationen und der Fläche unter der Kurve (*area under the curve*, AUC) aufwiesen.

Nach der Umstellung von einer Dosierung 320 mg alle 4 Wochen auf 320 mg alle 8 Wochen in Woche 16 wurde der *Steady-State* etwa 16 Wochen nach der Umstellung erreicht. Die medianen (2,5. und 97,5. Perzentil) Spitzen- bzw. Tal-Plasmakonzentrationen liegen bei 30 (14 – 60) µg/ml bzw. 5 (1 – 16) µg/ml.

Verteilung

Auf Basis populationspharmakokinetischer Analysen betrug das mittlere Verteilungsvolumen (V/F) (Variationskoeffizient %) bei Patienten mit Plaque-Psoriasis im *Steady-State* 11,2 l (30,5 %).

Biotransformation

Bimekizumab ist ein monoklonaler Antikörper und es wird erwartet, dass er, analog zu endogenen Immunglobulinen, über katabole Wege in kleine Peptide und Aminosäuren abgebaut wird.

Elimination

Auf Basis populationspharmakokinetischer Analysen betrugen in klinischen Studien an Patienten mit Plaque-Psoriasis die mediane scheinbare Clearance (CL/F) (Variationskoeffizient %) von Bimekizumab 0,337 l/Tag (32,7 %) und die mittlere terminale Halbwertszeit 23 Tage.

Linearität/Nicht-Linearität

Bimekizumab zeigte bei Patienten mit Plaque-Psoriasis eine dosisproportionale Pharmakokinetik über einen Dosisbereich von 64 mg bis 480 mg nach mehrfacher subkutaner Verabreichung, wobei die scheinbare Clearance (CL/F) dosisunabhängig war.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Ein populationspharmakokinetisches/pharmakodynamisches Modell wurde unter Verwendung aller verfügbaren Daten bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis entwickelt. Die Analyse zeigte, dass höhere Bimekizumab-Konzentrationen mit einem besseren PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*)- und IGA (*Investigators Global Assessment*)-Ansprechen zusammenhängen. Bei der Mehrheit der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (siehe Besondere Patientengruppen, Körpergewicht) erwiesen sich eine Dosis von 320 mg alle 4 Wochen als angemessen für den Zeitraum des Behandlungsbeginns und anschließend eine Dosis von 320 mg alle 8 Wochen als angemessen für den Erhaltungszeitraum.

Besondere Patientengruppen

Körpergewicht
Im populationspharmakokinetischen Modell zeigt sich eine abnehmende Exposition mit steigendem Körpergewicht. Man ging davon aus, dass die durchschnittliche Plasmakonzentration bei erwachsenen Patienten mit einem Gewicht ≥ 120 kg nach subkutaner Injektion von 320 mg um mindestens 30 % niedriger sein würde als bei erwachsenen Patienten mit einem Körpergewicht von 90 kg. Eine Dosisanpassung kann bei manchen Patienten angezeigt sein (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten
Auf Basis der populationspharmakokinetischen Analyse mit einer begrenzten Anzahl von älteren Patienten (N = 355 für Alter ≥ 65 Jahre und N = 47 für Alter ≥ 75 Jahre) war die scheinbare Clearance (CL/F) bei älteren Patienten und Patienten unter 65 Jahren vergleichbar. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion
Es wurden keine spezifischen Studien zur Ermittlung der Auswirkungen einer eingeschränkten Nieren- oder Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Bimekizumab durchgeführt. Es wird erwartet, dass die renale Elimination von intaktem Bimekizumab, einem monoklonalen IgG-Antikörper, gering und von untergeordneter Bedeutung ist. IgG-Antikörper werden hauptsächlich über den intrazellulären Katabolismus eliminiert und es ist daher auch nicht zu erwarten, dass eine Leberfunktionsstörung die Clearance von Bimekizumab beeinflusst. Auf Basis populationspharmakokinetischer Analysen hatten Leberfunktionsmarker (ALT/Bilirubin) keine Auswirkung auf die Clearance von Bimekizumab bei Patienten mit Plaque-Psoriasis.

Ethnische Zugehörigkeit
In einer klinischen Studie zur Pharmakokinetik wurden hinsichtlich der Bimekizumab-Exposition keine klinisch bedeutsamen Unterschiede zwischen japanischen oder chinesischen und kaukasischen Studienteilnehmern beobachtet. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Geschlecht
Im populationspharmakokinetischen Modell zeigte sich, dass Frauen möglicherweise eine um 10 % schnellere scheinbare Clearance (CL/F) haben als Männer, was klinisch nicht bedeutsam ist. Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Auf der Grundlage von Gewebe-Kreuzreaktivitätstests, Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe (einschließlich sicherheitspharmakologischer Endpunkte und Bewertung fertilitätsbezogener Endpunkte) und Beurteilung der prä- und postnatalen Entwicklung beim Cynomolgus-Affen lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Cynomolgus-Affen beschränkten sich Bimekizumab-bezogene Wirkungen auf mukokutane Veränderungen, die einer pharmakologischen Modulation der Normalflora entsprachen.

Zur Mutagenität und Karzinogenität von Bimekizumab wurden keine Studien durchgeführt. Eine Schädigung der DNA oder Chromosomen ist bei monoklonalen Antikörpern jedoch nicht zu erwarten. In einer 26-wöchigen Studie zur chronischen Toxikologie an Cynomolgus-Affen wurden bei einer Dosis, die dem 109-Fachen der humantherapeutischen Exposition bei 320 mg alle 4 Wochen entspricht, keine präneoplastischen oder neoplastischen Läsionen beobachtet.

In einer peri- und postnatalen Entwicklungsstudie an Cynomolgus-Affen zeigten sich unter Bimekizumab keine Auswirkungen auf Schwangerschaft, Geburt, Säuglingsüberleben, fetale und postnatale Entwicklung bei Verabreichung während der Organogenese und bis zur Geburt in einer Dosis, die dem 27-Fachen der menschlichen Exposition bei 320 mg alle 4 Wochen, basierend auf der AUC, entsprach. Bei der Geburt waren die Serumkonzentrationen von Bimekizumab bei den neugeborenen Affen vergleichbar mit jenen der Mütter.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycin
Natriumacetat-Trihydrat
Essigsäure 99 %
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bimzelx 160 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die Fertigspritze kann bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) für einen einmaligen Zeitraum von maximal 25 Tagen lichtgeschützt aufbewahrt werden. Wurde das Arzneimittel aus dem Kühlschrank genommen und unter diesen Bedingungen aufbewahrt, verwerfen Sie es nach 25 Tagen oder nach Ablauf des auf dem Etikett und dem Umkarton aufgedruckten Verfalldatums, je nachdem was zuerst eintritt. Das Feld auf dem Umkarton steht zur Verfügung, um das Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank einzutragen.

Bimzelx 160 mg Injektionslösung im Fertigpen

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.

Den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Der Fertigpen kann bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) für einen einmaligen Zeitraum von maximal 25 Tagen lichtgeschützt aufbewahrt werden. Wurde das Arzneimittel aus dem Kühlschrank genommen und unter diesen Bedingungen aufbewahrt, verwerfen Sie es nach 25 Tagen oder nach Ablauf des auf dem Etikett und dem Umkarton aufgedruckten Verfalldatums, je nachdem was zuerst eintritt. Das Feld auf dem Umkarton steht zur Verfügung, um das Datum der Entnahme aus dem Kühlschrank einzutragen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bimzelx 160 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

1-ml-Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit einem Stopfen aus Fluorpolymer-beschichtetem Brombutyl-Kautschuk, mit eingeklebter dünnwandiger 27G-Halbzoll-Kanüle und einem starren Nadelschutz aus Polypropylen, montiert und in einer passiven Sicherheitsvorrichtung.

Packungsgröße mit 1 Fertigspritze.
Packungsgröße mit 2 Fertigspritzen.
Mehrfachpackung mit 3 (3 Packungen zu je 1) Fertigspritzen.
Mehrfachpackung mit 4 (2 Packungen zu je 2) Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Bimzelx 160 mg Injektionslösung im Fertigpen

1-ml-Fertigpen, bestehend aus einer Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit einem Stopfen aus Fluorpolymer-beschichtetem Brombutyl-Kautschuk, mit eingeklebter dünnwandiger 27G-Halbzoll-Kanüle und einem starren Nadelschutz aus Polypropylen.

Packungsgröße mit 1 Fertigpen.
Packungsgröße mit 2 Fertigpens.
Mehrfachpackung mit 3 (3 Packungen zu je 1) Fertigpens.
Mehrfachpackung mit 4 (2 Packungen zu je 2) Fertigpens.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Bimzelx 160 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

EU/1/21/1575/001
EU/1/21/1575/002
EU/1/21/1575/003
EU/1/21/1575/004

Bimzelx 160 mg Injektionslösung im Fertigpen

EU/1/21/1575/005
EU/1/21/1575/006
EU/1/21/1575/007
EU/1/21/1575/008

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. August 2021

10. STAND DER INFORMATION

April 2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

UCB Pharma GmbH
Rolf-Schwarz-Schütte-Platz 1
40789 Monheim am Rhein
Telefon: 02173 48 4848
Telefax: 02173 48 4841

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt