

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Risankizumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.05.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

Es ergeben sich 2 Fragestellungen, für die der G-BA die in Tabelle 2 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapien festgelegt hat.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Risankizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
A	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen	Adalimumab oder Guselkumab oder Ixekizumab oder Secukinumab
B	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Adalimumab oder Guselkumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Für die Fragestellungen werden zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit in der vorliegenden Nutzenbewertung die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- Fragestellung A: erwachsene Patientinnen und Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen
- Fragestellung B: erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Für Fragestellung A bezieht sich der pU abweichend vom G-BA auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine erstmalige systemische Therapie infrage kommen als relevante Population und schließt damit auch Patientinnen und Patienten ein, die für eine systemische Therapie mit konventionellen Wirkstoffen in Frage kommen. Zudem benennt er basierend auf dem Stand der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom 12.09.2018 Adalimumab oder Ciclosporin oder Methotrexat oder Ixekizumab oder Fototherapie (Schmalband-Ultraviolett-B-Licht [NB-UV-B], Fotosoletherapie) oder Secukinumab als Vergleichstherapien. Zusätzlich nennt der pU mit Bezug auf das letzte Beratungsgespräch beim G-BA am 12.04.2018 Fumarsäureester als Vergleichstherapie und wählt auch Fumarsäureester aus diesen Optionen aus. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Fumarsäureester, Methotrexat, Ciclosporin und Fototherapie (NB-UV-B, Fotosoletherapie) sind keine Optionen der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Zudem umfasst diese zusätzlich die Option Guselkumab, die vom pU nicht genannt wird.

Für Fragestellung B wählt der pU aus den Optionen Ustekinumab, dieses Vorgehen ist sachgerecht. Abweichend von der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA erwähnt der pU Guselkumab jedoch nicht als weitere Option.

Für beide Fragestellungen wird die Population und die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA herangezogen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse für Fragestellung A: erwachsene Patientinnen und Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen

Der pU legt für Fragestellung A Ergebnisse der RCT M16-178 vor. Bei der Studie M16-178 handelt es sich um eine offene, randomisierte Studie zum Vergleich von Risankizumab mit Fumarsäureester bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sollen systemtherapienaiv und für eine systemische Therapie geeignet sein. Zudem sollen sie für eine Behandlung mit Fumarsäureester, Ciclosporin, Methotrexat oder Fototherapie infrage kommen.

Die vom pU vorgelegten Daten sind aus den folgenden Gründen nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten:

- Die vom pU gewählte Vergleichsintervention Fumarsäureester ist keine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA für Fragestellung A. Im Rahmen einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse

hat der G-BA den pU am 12.09.2018 über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie informiert. Gemäß dieser Änderung wie auch der aktuellen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom 02.05.2019 ist Fumarsäureester keine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr. Der Vergleich von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester ist daher für die vorliegende Fragestellung nicht relevant.

- Im Rahmen der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA am 02.05.2019 hat sich auch eine Änderung der Zusammensetzung der Patientenpopulation für Fragestellung A ergeben. Demnach sind nur solche Patientinnen und Patienten von Fragestellung A umfasst, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen. Die Studie M16-178 schließt aber explizit Patientinnen und Patienten ein, die für eine erstmalige systemische Therapie mit einem konventionellen Wirkstoff (z. B. Fumarsäureester, Methotrexat oder Ciclosporin) geeignet sind. Die eingeschlossene Patientenpopulation entspricht demnach auch nicht den Patientinnen und Patienten, die für die Fragestellung A des G-BA infrage kommen und ist für die vorliegende Fragestellung nicht relevant.

Der G-BA hat dem pU jedoch die Möglichkeit gegeben, die Ergebnisse seiner Studie M16-178 zum direkten Vergleich von Risankizumab gegenüber Fumarsäureester im Dossier ergänzend darzustellen, damit der Sachverhalt im Nutzenbewertungsdossier wie auch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens diskutiert werden kann. Der G-BA hat das IQWiG zudem beauftragt, die Ergebnisse der Studie M16-178 im Rahmen der Nutzenbewertung ergänzend auszuwerten und darzustellen. Diese Darstellung findet sich in Anhang A der vorliegenden Bewertung.

Ergebnisse für Fragestellung B: erwachsene Patientinnen und Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, werden dem pU folgend die RCTs UltIMMa-1 und UltIMMa-2 eingeschlossen.

Studiendesign

Bei den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studien zum Vergleich von Risankizumab mit Ustekinumab und Placebo.

In die Studie UltIMMa-1 wurden insgesamt 506 und in der Studie UltIMMa-2 491 Patientinnen und Patienten im Zuteilungsverhältnis 3:1:1 auf die Studienarme Risankizumab (UltIMMa-1: N = 304; UltIMMa-2: N = 294), Placebo (UltIMMa-1: N = 102; UltIMMa-2: N = 98) und Ustekinumab (UltIMMa-1: N = 100; UltIMMa-2: N = 99) randomisiert. Eine Stratifizierung erfolgte in beiden Studien nach dem Körpergewicht (≤ 100 kg vs. > 100 kg) und der Vorbehandlung mit Tumornekrosefaktor(TNF)-Antagonisten (0 vs. ≥ 1).

In beide Studien wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, für die nach Einschätzung des Prüfarztes eine systemische Therapie oder Fototherapie infrage kommt und für die eine Therapie mit Ustekinumab gemäß lokaler Fachinformation geeignet ist. Die Einschlusskriterien waren demnach in beiden Studien nicht auf Patientinnen und Patienten der vorliegenden Fragestellung B eingeschränkt, nämlich diejenigen, bei denen eine systemische Therapie unzureichend angesprochen hat oder die diese nicht vertragen haben. Der pU legt deshalb die Ergebnisse einer Teilpopulation vor. Die für die Beantwortung der Fragestellung B der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogene Teilpopulation entspricht für beide Studien etwa einem Drittel der ursprünglich auf die Studienarme randomisierten Patientinnen und Patienten. Sie umfasst n = 100 (UltIMMa-1) bzw. n = 90 (UltIMMa-2) Patientinnen und Patienten im Risankizumab-Arm und n = 34 (UltIMMa-1) bzw. n = 36 (UltIMMa-2) Patientinnen und Patienten im Ustekinumab-Arm.

Der Schweregrad der Erkrankung wurde in beiden Studien anhand folgender Kriterien definiert: Körperoberfläche (Body Surface Area [BSA]) ≥ 10 % und Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 12 und Static Physician's Global Assessment (sPGA) ≥ 3 .

Das Design der beiden Studien umfasste eine Screeningphase (1 bis 6 Wochen), der sich eine 52-wöchige, verblindete Behandlungsphase (letzte Dosis der Studienmedikation in Woche 40) anschloss.

Die Behandlung mit Risankizumab und Ustekinumab erfolgte in beiden Studien im Wesentlichen entsprechend der jeweiligen Fachinformation.

Die primären Endpunkte beider Studien waren PASI 90 und ein sPGA-Wert von 0 oder 1 zu Woche 16. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Remission (PASI 100), Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen. Für die Nutzenbewertung werden die metaanalytischen Auswertungen zu Woche 52 herangezogen.

Verzerrungspotenzial und zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft.

Für die Gesamtmortalität und die Endpunkte zu Nebenwirkungen (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUEs], Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse [UEs] sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen) wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingeschätzt. Aus der Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 können daher für diese Endpunkte Belege, beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Für alle anderen Endpunkte liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor, sodass sich eine reduzierte Aussagesicherheit ergibt (maximal Hinweis). Diese kann allerdings durch entsprechende Sensitivitätsanalysen adressiert und bei robusten statistisch signifikanten Ergebnissen zu einem Beleg aufgewertet werden.

Ergebnisse

Mortalität

- Gesamtmortalität

Bis Woche 52 traten in den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 keine Todesfälle auf. Es ergibt sich für die Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

- Remission (PASI 100)

Für den Endpunkt Remission, ermittelt über den PASI 100, zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Risankizumab.

Die Ergebnisse sind jedoch aufgrund des hohen und unterschiedlichen Anteils an ersetzten Werten potenziell hoch verzerrt. Aus diesem Grund werden für die Responderanalysen zu Woche 52 zusätzlich die Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen (Last Observation carried forward [LOCF] und Multiple Imputation [MI]) betrachtet. Die Ergebnisse dieser Analysen sind von vergleichbarer Größenordnung und zeigen weiterhin einen statistisch signifikanten Unterschied zum Vorteil von Risankizumab. Das Ergebnis ist somit robust, sodass trotz des endpunktbezogen hohen Verzerrungspotenzials von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen wird.

Damit ergibt sich für den Endpunkt Remission ein Beleg für einen Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

- Patientenberichtete Symptomfreiheit (Endpunkte PSS-Juckreiz, PSS-Schmerz und PSS-Brennen)

Für die Endpunkte PSS-Juckreiz, PSS-Schmerz und PSS-Brennen der patientenberichteten Symptomfreiheit zeigt sich in der Metaanalyse jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Risankizumab. Allerdings liegt für alle 3 Endpunkte jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter vor. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten unter 40 Jahren und ab 65 Jahren jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten zwischen 40 und 64 Jahren ergibt sich für diese Endpunkte unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials jeweils ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab.

- Patientenberichtete Symptomfreiheit (PSS-Rötung)

Für den Endpunkt PSS-Rötung zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Risankizumab. Allerdings liegt für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Vorbehandlung mit Biologika vor. Daraus ergibt sich für nicht mit Biologika vorbehandelte Patientinnen und Patienten kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen

von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für mit Biologika vorbehandelte Patientinnen und Patienten ergibt sich für diesen Endpunkt unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab.

- Weitere patientenberichtete Symptomatik (insbesondere Schuppung, Rissbildung und Blutungen)

Für weitere Endpunkte der patientenberichteten Symptomatik (insbesondere Schuppung, Rissbildung und Blutungen) liegen im Dossier des pU keine Daten vor.

- Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (Palmoplantar Psoriasis Area and Severity Index [PPASI] 0)

Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (PPASI 0) liegen keine verwertbaren Daten vor. Der pU zieht für seine Auswertungen jeweils die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten heran, die zu Studienbeginn eine palmoplantare Psoriasis (PPASI > 0) hatten. Diese Auswertungen berücksichtigen einen bedeutenden Anteil der randomisierten Patientinnen und Patienten nicht und sind daher für die Ableitung des Zusatznutzens ungeeignet.

Es ergibt sich für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Hände und Füße (PPASI 0) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (Psoriasis Scalp Severity Index [PSSI] 0)

Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (PSSI 0) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Risankizumab. Es ergibt sich für diesen Endpunkt unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab.

- Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI]-Finger 0)

Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (NAPSI-Finger 0) liegen keine verwertbaren Daten vor. Der pU zieht für seine Auswertungen jeweils die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten heran, die zu Studienbeginn eine Nagelpsoriasis (NAPSI-Finger > 0) hatten. Diese Auswertungen berücksichtigen einen bedeutenden Anteil der randomisierten Patientinnen und Patienten nicht und sind daher für die Ableitung des Zusatznutzens ungeeignet.

Es ergibt sich für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (NAPSI-Finger 0) kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

- Gesundheitszustand (European Quality of Life – 5 Dimensions [EQ-5D] visuelle Analogskala [VAS])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Risankizumab. Zudem liegt für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Daraus ergibt sich für Frauen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit für Frauen nicht belegt. Für Männer ergibt sich für diesen Endpunkt unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Dermatology Life Quality Index (DLQI) (0 oder 1)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den DLQI zeigt sich in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Risankizumab. Es ergibt sich für diesen Endpunkt unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab.

Nebenwirkungen

- SUEs, Abbruch wegen UEs sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigen sich in der Metaanalyse der Studien jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Folglich ergibt sich für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist somit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Risankizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Fragestellung A: erwachsene Patientinnen und Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen, keine relevanten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Risankizumab für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Fragestellung B: erwachsene Patientinnen und Patienten, bei denen eine systemische Therapie unzureichend angesprochen hat oder die diese nicht vertragen haben

In der Gesamtschau ergeben sich ausschließlich positive Effekte – teilweise nur in Subgruppen – mit unterschiedlicher Ergebnissicherheit (Beleg oder Hinweis) für Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Das Ausmaß reicht dabei von beträchtlich bis gering bzw. nicht quantifizierbar. Für die Remission (PASI 100) ergibt sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Zusammenfassend ergibt sich daher für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Risankizumab.

Tabelle 3: Risankizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
A	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen	Adalimumab oder Guselkumab oder Ixekizumab oder Secukinumab	Zusatznutzen nicht belegt
B	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Adalimumab oder Guselkumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.