



IQWiG-Berichte – Nr. 1295

**Risankizumab
(Psoriasis-Arthritis) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A21-156
Version: 1.0
Stand: 21.02.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Risankizumab (Psoriasis-Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.12.2021

Interne Auftragsnummer

A21-156

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jacqueline Detert, Rheumatologisch-immunologische Praxis Templin

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 2 Personen beantwortet.

Das IQWiG dankt den Betroffenen für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch über Krankheitserleben, Therapieerfahrungen und Behandlungsziele. Die Betroffenen waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Jana Göbel
- Ulrich Grouven
- Stefan Kobza
- Petra Kohlepp
- Katrin Nink
- Annika Orland
- Regine Potthast
- Sonja Schiller
- Pamela Wronski

Schlagwörter

Risankizumab, Arthritis psoriatica, Nutzenbewertung, NCT02684370, NCT02684357

Keywords

Risankizumab, Arthritis – Psoriatic, Benefit Assessment, NCT02684370, NCT02684357

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.3.1 Eingeschlossene Studien	9
2.3.2 Studiencharakteristika	10
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	16
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	16
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	18
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	18
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	18
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	18
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	21
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	21
3.2.1 Behandlungsdauer	22
3.2.2 Verbrauch	22
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	23
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	23
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	24
3.2.6 Versorgungsanteile	25
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	26
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	26

4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	26
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	27
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31
5	Literatur	33
Anhang A	Suchstrategien.....	37
Anhang B	Ergänzende Informationen zu den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2	38
Anhang C	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige).....	39

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Risankizumab.....	3
Tabelle 3: Risankizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	6
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Risankizumab.....	7
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab.....	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab.....	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab	13
Tabelle 8: Risankizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	17
Tabelle 9: Risankizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	26
Tabelle 10: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	27
Tabelle 11: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	28
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab.....	38

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	19

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
bDMARD	Biologic Disease modifying antirheumatic Drug (biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum)
BSA	Body Surface Area (Körperoberfläche)
CASPAR	Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis
DMARD	Disease modifying antirheumatic Drug (krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
sPGA	Static Physician's Global Assessment
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNF	Tumornekrosefaktor
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Risankizumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.12.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung einer externen Sachverständigen (einer Beraterin zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

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 01.12.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend gewesen ist oder diese nicht vertragen wurde.

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie unterscheidet sich je nach Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten. Die sich daraus ergebenden Fragestellungen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Risankizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b	ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein Interleukin-Inhibitor (Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat
2	Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naive Patientinnen und Patienten.

bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DMARD: krankheitsmodifizierende antirheumatische Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Insgesamt trifft der pU seine Aussage zum Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation, ohne separate Aussagen für die jeweiligen Teilpopulationen der Fragestellungen 1 und 2 zu treffen. Die vorliegende Bewertung wird entsprechend der Festlegung des G-BA für die 2 Fragestellungen

gegenüber der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Da für keine der beiden vom G-BA benannten Teilpopulationen verwertbare Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung beider Fragestellungen nachfolgend in gemeinsamen Berichtsteilen.

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.

Studienpool und Studiencharakteristika

Der pU legt für seine Nutzenbewertung die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 vor. Diese Studien wurden bereits in die Erstbewertung von Risankizumab bei Patientinnen und Patienten mit Plaque-Psoriasis (IQWiG-Bewertung A19-41, Addendum A19-87) eingeschlossen.

Bei den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudien mit identischem Protokoll (Zwillingsstudien), die weltweit in 79 bzw. 64 Studienzentren durchgeführt wurden. In den Studien wird Risankizumab im Vergleich zu Placebo und Ustekinumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis untersucht. Das Vorliegen einer Psoriasis-Arthritis war keine Voraussetzung für den Einschluss in die Studien. Patientinnen und Patienten, die neben einer Plaque-Psoriasis auch eine Psoriasis-Arthritis aufwiesen, konnten aber in die Studien eingeschlossen werden. Patientinnen und Patienten mit einer positiven Vorgeschichte der Psoriasis-Arthritis oder einer vermuteten Psoriasis-Arthritis wurden gemäß CASPAR in ausgewählten Studienzentren evaluiert und bei einer bestätigten Psoriasis-Arthritis weitere Erhebungen durchgeführt.

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), Ustekinumab (UltIMMa-1: N = 100; UltIMMa-2: N = 99) und Placebo (UltIMMa-1: N = 102; UltIMMa-2: N = 98) randomisiert. Eine Stratifizierung erfolgte in beiden Studien nach den Faktoren Körpergewicht (≤ 100 kg vs. > 100 kg) und Vorbehandlung mit TNF-Antagonisten (0 vs. ≥ 1).

Die primären Endpunkte beider Studien waren PASI 90 und ein sPGA-Wert von 0 oder 1 zu Woche 16. Sekundäre Endpunkte sind Gesamtmortalität, Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs).

Daten zu relevanten Teilpopulationen liegen nicht vor

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind die Patientinnen und Patienten der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 relevant, die gleichzeitig zur mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis eine aktive Psoriasis-Arthritis aufweisen. Zudem müssen die Patientinnen und Patienten eine Vorbehandlung mit mindestens einem DMARD erhalten haben, die unzureichend gewesen ist oder nicht vertragen wurde. Für diese Teilpopulation sind darüber hinaus konkrete Angaben zur erfolgten Vorbehandlung erforderlich, um separate Aussagen für

die Patientenpopulationen der Fragestellungen 1 (bDMARD-naive Patientinnen und Patienten) und Fragestellung 2 (bDMARD-erfahrene Patientinnen und Patienten) treffen zu können.

Der pU legt aus beiden Studien Auswertungen zu der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten vor, die gemäß CASPAR eine aktive Psoriasis-Arthritis haben. Eine weitere Einschränkung dieser Teilpopulation auf Patientinnen und Patienten, die zuvor eine Behandlung mit mindestens einem DMARD erhalten haben, nimmt der pU nicht vor. Entsprechend unterteilt der pU die von ihm gebildete Teilpopulation nicht nach erhaltener Vortherapie, sodass keine separaten Angaben zu bDMARD-naiven (Fragestellung 1) bzw. bDMARD-erfahrenen (Fragestellung 2) Patientinnen und Patienten vorliegen.

Insgesamt führen die fehlenden Angaben zu den Vorbehandlungen dazu, dass keine adäquate Operationalisierung der Teilpopulationen für die beiden Fragestellungen vorliegen. Die vom pU vorgelegten Daten sind daher nicht verwertbar.

Insgesamt liegen für die Nutzenbewertung für beide Fragestellungen keine geeigneten Daten vor, um einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Ergebnisse

Der pU legt in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für bDMARD-naive Patientinnen und Patienten oder bDMARD-erfahrene Patientinnen und Patienten mit einer aktiven Psoriasis-Arthritis vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit 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:

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
1	Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b	ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein Interleukin-Inhibitor (Ixezikumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixezikumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naive Patientinnen und Patienten.

bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DMARD: krankheitsmodifizierende antirheumatische Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor

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

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab, allein oder in Kombination mit Methotrexat, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, wenn das Ansprechen auf eine vorangegangene Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend gewesen ist oder diese nicht vertragen wurde.

Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie unterscheidet sich je nach Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten. Die sich daraus ergebenden Fragestellungen sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Risankizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-)Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b	ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein Interleukin-Inhibitor (Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat
2	Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naive Patientinnen und Patienten.

bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DMARD: krankheitsmodifizierende antirheumatische Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor

In der vorliegenden Bewertung werden die folgenden Bezeichnungen für die Patientengruppen der beiden Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (bDMARD)-naive Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Insgesamt trifft der pU seine Aussage zum Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation, ohne separate Aussagen für die jeweiligen Teilpopulationen der Fragestellungen 1 und 2 zu treffen. Die

vorliegende Bewertung wird entsprechend der Festlegung des G-BA für die 2 Fragestellungen gegenüber der jeweils vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt. Da für keine der beiden vom G-BA benannten Teilpopulationen verwertbare Daten vorliegen, erfolgt die Bewertung beider Fragestellungen nachfolgend in gemeinsamen Berichtsteilen (siehe Abschnitte 2.3, 2.4 und 2.5).

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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Risankizumab (Stand zum 29.09.2021)
- bibliografische Recherche zu Risankizumab (letzte Suche am 20.09.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Risankizumab (letzte Suche am 20.09.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Risankizumab (letzte Suche am 21.09.2021)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Risankizumab (letzte Suche am 16.12.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

Die Prüfung der Vollständigkeit ergab keine relevante RCT mit Risankizumab, die spezifisch im Anwendungsgebiet Psoriasis-Arthritis durchgeführt wurde. Der pU legt in seinem Dossier die RCTs UltIMMa-1 und UltIMMa-2 vor, in denen das Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis untersucht wurde. In diese Studien wurden Patientinnen und Patienten mit Plaque-Psoriasis mit oder ohne Psoriasis-Arthritis eingeschlossen.

Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2

Die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 sind für die vorliegende Nutzenbewertung grundsätzlich relevant. Die vom pU vorgelegten Daten sind jedoch letztlich aufgrund fehlender Angaben zu den relevanten Teilpopulationen der Fragestellungen 1 und 2 der vorliegenden Nutzenbewertung nicht geeignet, um eine Aussage zum Zusatznutzen abzuleiten. Eine ausführliche Begründung findet sich in Abschnitt 2.3.2.

Studien KEEPSAKE 1 und KEEPSAKE 2

Der pU führt in seinem Studienpool zusätzlich die Studien KEEPSAKE 1 [3] und KEEPSAKE 2 [4] auf. Dies sind 2 placebokontrollierte Zulassungsstudien von Risankizumab im Anwendungsgebiet Psoriasis-Arthritis. Der pU merkt an, die Ergebnisse beider Studien zur Ableitung des Zusatznutzens nicht heranzuziehen, da diese keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben. Allerdings stellt der pU die Ergebnisse der Studien dennoch dar und bringt diese bei der Ableitung des Zusatznutzens unterstützend ein.

Die Studien KEEPSAKE 1 und KEEPSAKE 2 sind randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien mit Risankizumab. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit mäßig bis stark aktiver Psoriasis-Arthritis, die ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegenüber ≥ 1 nicht biologischen DMARD gezeigt haben. Zusätzlich konnte $\leq 50\%$ der Studienpopulation in der Studie KEEPSAKE 2 ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegenüber ≤ 2 bDMARDs aufweisen.

Da es sich bei beiden RCTs um placebokontrollierte Studien handelt, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt und die Studien sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.

Studien IMMvent und IMMerge

Zudem führt der pU bei der Ableitung des Zusatznutzens (Modul 4 A, Abschnitt 4.4.2) unterstützend die Ergebnisse 2 weiterer Studien im Anwendungsgebiet der Plaque-Psoriasis mit einer Psoriasis-Arthritis Teilpopulation an. Es handelt sich um die randomisierten, doppelblinden Studien mit Risankizumab im Vergleich zu Adalimumab (Studie IMMvent [5]) bzw. im Vergleich zu Secukinumab (Studie IMMerge [6]). Die Studienpopulationen umfassen jeweils Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis mit oder ohne Psoriasis-Arthritis. Nach Angaben des pU konnte jedoch retrospektiv nicht bestimmt werden, ob bei diesen Patientinnen und Patienten eine aktive Psoriasis-Arthritis vorlag, da keine Klassifikation anhand der CASPAR-Kriterien erfolgt war. Zusätzlich war die Studiendauer mit 16 Wochen für den Parallelvergleich in der Studie IMMvent zu kurz. Eine hinreichende Interpretation der Ergebnisse der Studien IMMvent und IMMerge ist aus Sicht des pU nicht möglich.

Der Einschätzung des pU wird gefolgt. Zudem sind zur vorliegenden Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab Ergebnisse zu indikationsspezifischen Endpunkten erforderlich. Diese wurden in den beiden Studien nicht erhoben. Insgesamt sind die Studien IMMvent und IMMerge nicht geeignet, um den Zusatznutzen von Risankizumab im Anwendungsgebiet Psoriasis-Arthritis zu bewerten.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
M16-008 (UltIMMa-1 ^d)	ja ^e	ja	nein	ja [7]	ja [8,9]	ja [10,11]
M15-995 (UltIMMa-2 ^d)	ja ^e	ja	nein	ja [12]	ja [13,14]	ja [10,11]

a. Studie, für die der pU Sponsor war.
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
 c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
 d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
 e. Die Studien wurden vom pU zur Zulassung von Risankizumab in der Indikation Plaque-Psoriasis eingereicht
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
UltIMMa-1	RCT, parallel, doppelblind	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 %, PASI ≥ 12 und sPGA ≥ 3) ▪ mit oder ohne Psoriasis-Arthritis^b ▪ Diagnose der Erkrankung mindestens 6 Monate vor 1. Dosis der Studienmedikation ▪ systemische Therapie oder Fototherapie ist geeignet ▪ eine Therapie mit Ustekinumab^c ist geeignet 	Risankizumab (N = 304) Ustekinumab (N = 100) Placebo (N = 102) ^d vom pU vorgelegte PsA-Teilpopulation ^{e,f} Risankizumab (n = 57) Ustekinumab (n = 11)	Screening: 1–6 Wochen Behandlung: 52 Wochen ^g Nachbeobachtung: in Woche 56 ^h	79 Zentren in Australien, Deutschland, Frankreich, Japan, Kanada, Südkorea, Tschechische Republik, USA 02/2016–09/2017	primär: PASI 90 zu Woche 16; sPGA von 0 oder 1 zu Woche 16 sekundär: Gesamtmortalität, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
UltIMMa-2	RCT, parallel, doppelblind	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (BSA ≥ 10 %, PASI ≥ 12 und sPGA ≥ 3) ▪ mit oder ohne Psoriasis-Arthritis^b ▪ Diagnose der Erkrankung mindestens 6 Monate vor 1. Dosis der Studienmedikation ▪ eine systemische Therapie oder Fototherapie ist geeignet ▪ eine Therapie mit Ustekinumab^c ist geeignet 	Risankizumab (N = 294) Ustekinumab (N = 99) Placebo (N = 98) ^d vom pU vorgelegte PsA-Teilpopulation ^{e,f} Risankizumab (n = 37) Ustekinumab (n = 15)	Screening: 1–6 Wochen Behandlung: 52 Wochen ^g Nachbeobachtung: in Woche 56 ^h	64 Zentren in Belgien, Deutschland, Frankreich, Kanada, Mexiko, Österreich, Polen, Portugal, Spanien, USA 03/2016 – 09/2017	primär: PASI 90 zu Woche 16; sPGA von 0 oder 1 zu Woche 16 sekundär: Gesamtmortalität, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 A.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten mit einer positiven Vorgeschichte der Psoriasis-Arthritis oder vermuteten Psoriasis-Arthritis wurden gemäß CASPAR-Kriterien in ausgewählten Studienzentren evaluiert</p> <p>c. entsprechend der lokalen Fachinformation</p> <p>d. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>e. Die vom pU gebildete Teilpopulation umfasst laut Ausführungen des pU Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis nach CASPAR. Aufgrund fehlender Angaben zur Vorbehandlung ist nicht auszuschließen, dass therapienaive Patientinnen und Patienten von der Teilpopulation umfasst sind.</p> <p>f. Der pU macht in seiner Studiencharakteristika-Tabelle (Tabelle 4-13 in Modul 4 A) deutlich diskrepante Angaben bez. der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der vom ihm gebildeten PsA-Teilpopulation: UltIMMa-1: 35 vs. 8 und UltIMMa-2: 19 vs. 6 Patientinnen und Patienten (Interventions- vs. Kontrollarm). Die weitere Charakterisierung der Teilpopulationen basiert aber auf den oben genannten Zahlen, sodass diese für die vorliegende Bewertung zugrunde gelegt werden.</p> <p>g. letzte Dosis der Studienmedikation in Woche 40</p> <p>h. Nach Woche 52 hatten die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit an einer offenen Extensionsstudie (Studie M15-997) teilzunehmen (in diesem Fall erfolgte keine Nachbeobachtungsvisite). Patientinnen und Patienten, die nicht an dieser Extensionsstudie teilnahmen, hatten die letzte Visite zur Nachbeobachtung in Woche 56.</p>						
<p>BSA: Körperoberfläche; CASPAR: Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PsA: Psoriasis-Arthritis; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; sPGA: Static Physician’s Global Assessment; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab

Studie	Intervention	Vergleich
UltIMMa-1	Risankizumab 150 mg (2-mal 75 mg) s. c. in Woche 0, 4, 16, 28 und 40 + Ustekinumab-Placebo in Woche 0, 4, 16, 28 und 40	Ustekinumab s. c. gewichtsabhängig in Woche 0, 4, 16, 28 und 40: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 100 kg = 45 mg ▪ > 100 kg = 90 mg + Risankizumab-Placebo in Woche 0, 4, 16, 28 und 40
Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Biologika: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Ustekinumab, Guselkumab, Tildrakizumab ▫ Secukinumab: ≤ 6 Monate vor Randomisierung ▫ Brodalumab, Ixekizumab: ≤ 4 Monate vor Randomisierung ▫ Adalimumab, Infliximab, experimentelle Wirkstoffe zur Behandlung der Psoriasis: ≤ 12 Wochen vor Randomisierung ▫ Etanercept: ≤ 6 Wochen vor Randomisierung ▪ Lebendvakzine: ≤ 6 Wochen vor Randomisierung ▪ weitere experimentelle Wirkstoffe, systemische Immunmodulatoren (z. B. MTX, Ciclosporin A, Cyclophosphamid, Tofacitinib, Apremilast), andere systemische Therapien für Psoriasis (z. B. Retinoide, Fumarate), Fotochemotherapie (PUVA): ≤ 30 Tage vor Randomisierung ▪ Fototherapie (z. B. UVA, UVB): ≤ 14 Tage vor Randomisierung ▪ topische Hautbehandlung (z. B. Kortikosteroide^a, Vitamin-D-Analoga, Pimecrolimus, Retinoide, Salizylsäure, Salizylvaseline, Milchsäure, Tacrolimus, Teer, Urea, Anthralin, α-Hydroxylsäure, Fruchtsäure): ≤ 14 Tage vor Randomisierung 		
UltIMMa-2	siehe UltIMMa-1	
a. Milde topische Kortikosteroide (z. B. Desonid) oder geringwirksame Kortikosteroide (z. B. Hydrokortison 0,5–2,5 %) dürfen an Gesicht, Achseln und / oder im Genitalbereich angewendet werden. Ausnahme: 24 Stunden vor einer Studienvisite, in der der PASI erhoben wird. MTX: Methotrexat; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PUVA: Psoralen und Ultraviolett A-Licht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; UVA: Ultraviolett A-Licht; UVB: Ultraviolett B-Licht		

Der pU legt für seine Nutzenbewertung die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 vor. Diese Studien wurden bereits in die Erstbewertung von Risankizumab bei Patientinnen und Patienten mit Plaque-Psoriasis (IQWiG-Bewertung A19-41, Addendum A19-87) eingeschlossen [15,16].

Bei den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudien mit identischem Protokoll (Zwillingsstudien), die weltweit in 79 bzw. 64 Studienzentren durchgeführt wurden. In den Studien wird Risankizumab im Vergleich zu Placebo und Ustekinumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (betroffene Körperoberfläche [BSA] ≥ 10 %, Psoriasis Area and Severity Index [PASI] ≥ 12 und Static Physician's Global Assessment [sPGA] ≥ 3) untersucht. Das Vorliegen einer Psoriasis-Arthritis war keine Voraussetzung für den Einschluss in die Studien. Patientinnen und Patienten, die neben einer Plaque-Psoriasis auch eine Psoriasis-Arthritis aufwiesen, konnten aber in die Studien eingeschlossen werden. Patientinnen und Patienten mit einer positiven Vorgeschichte der Psoriasis-Arthritis oder einer vermuteten Psoriasis-Arthritis wurden gemäß

CASPAR in ausgewählten Studienzentren evaluiert und bei einer bestätigten Psoriasis-Arthritis weitere Erhebungen durchgeführt.

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), Ustekinumab (UltIMMa-1: N = 100; UltIMMa-2: N = 99) und Placebo (UltIMMa-1: N = 102; UltIMMa-2: N = 98) randomisiert. Eine Stratifizierung erfolgte in beiden Studien nach den Faktoren Körpergewicht (≤ 100 kg vs. > 100 kg) und Vorbehandlung mit TNF-Antagonisten (0 vs. ≥ 1). Der jeweilige Placeboarm ist für die Bewertung nicht relevant und wird im Folgenden nicht weiter betrachtet.

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 im Anwendungsgebiet Plaque-Psoriasis geeignet ist. Aus diesen Vorgaben ergibt sich, dass auch therapienaive Patientinnen und Patienten in die Studien eingeschlossen werden konnten.

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 Patientinnen und Patienten konnten im Anschluss entweder die Studienteilnahme beenden oder an einer offenen Extensionsstudie (Studie M15-997) teilnehmen. Patientinnen und Patienten, die nicht an dieser Extensionsstudie teilnahmen, hatten die letzte Visite zur Nachbeobachtung in Woche 56. Patientinnen und Patienten, die an der Extensionsstudie teilnahmen, hatten keine Nachbeobachtungsvisite. Unabhängig davon, ob die Patientinnen und Patienten an der Extensionsstudie teilgenommen haben, liegen Daten zum Behandlungsende nach 52 Wochen vor.

Die Behandlung erfolgte in beiden Studien sowohl im Risankizumab- als auch im Ustekinumab-Arm gemäß dem in Tabelle 7 beschriebenen Schema und im Wesentlichen entsprechend der jeweiligen Fachinformation [17,18]. Gemäß der Fachinformation von Risankizumab bzw. Ustekinumab sollte jedoch bei Patientinnen und Patienten, bei denen die Behandlung nach 16 bzw. 28 Wochen nicht angesprochen hat, ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Letzteres wird vom pU weder in den Studienunterlagen noch im Dossier adressiert.

Die primären Endpunkte beider Studien waren PASI 90 und ein sPGA-Wert von 0 oder 1 zu Woche 16. Sekundäre Endpunkte sind Gesamtmortalität, Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse (UEs).

Relevante Teilpopulationen der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind die Patientinnen und Patienten der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 relevant, die gleichzeitig zur mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis eine aktive Psoriasis-Arthritis aufweisen. Zudem müssen die Patientinnen und

Patienten eine Vorbehandlung mit mindestens einem DMARD erhalten haben, die unzureichend gewesen ist oder nicht vertragen wurde. Für diese relevante Teilpopulation sind darüber hinaus konkrete Angaben zur erfolgten Vorbehandlung erforderlich, um separate Aussagen für die Patientenpopulationen der Fragestellungen 1 (bDMARD-naive Patientinnen und Patienten) und Fragestellung 2 (bDMARD-erfahrene Patientinnen und Patienten) treffen zu können.

Daten zu relevanten Teilpopulationen liegen nicht vor

Der pU legt aus beiden Studien Auswertungen zu der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten vor, die gemäß CASPAR eine aktive Psoriasis-Arthritis haben. Eine weitere Einschränkung dieser Teilpopulation auf Patientinnen und Patienten, die zuvor eine Behandlung mit mindestens einem DMARD erhalten haben, nimmt der pU nicht vor. Entsprechend unterteilt der pU die von ihm gebildete Teilpopulation nicht nach erhaltener Vortherapie, sodass keine separaten Angaben zu bDMARD-naiven (Fragestellung 1) bzw. bDMARD-erfahrenen (Fragestellung 2) Patientinnen und Patienten vorliegen. Der pU begründet sein Vorgehen damit, dass die weitere Anpassung (insbesondere die Aufteilung der Patientinnen und Patienten nach Vortherapie) zu einer weiteren Reduktion der betrachteten Teilpopulation führt und dies die Aussagekraft der Ergebnisse weiter einschränkt.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Die Einschlusskriterien waren in beiden Studien nicht auf Patientinnen und Patienten eingeschränkt, die gemäß der in Deutschland gültigen Zulassung für eine Therapie mit Risankizumab oder Ustekinumab im vorliegenden Anwendungsgebiet infrage kommen. Es ist daher nicht auszuschließen, dass von der Teilpopulation des pU auch Patientinnen und Patienten ohne vorherige DMARD-Therapie umfasst sind. Für die Gesamtpopulationen der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 beziehungsweise für die jeweiligen Risankizumab- und Ustekinumab-Arme liegen Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten ohne vorherige systemische Therapie vor. Dieser beträgt in beiden Studien jeweils 32 % (UltIMMa-1: 128 von 404 Patientinnen und Patienten, UltIMMa-2: 124 von 393 Patientinnen und Patienten) [19]. Wie hoch dieser Anteil der nicht zulassungskonform behandelten Patientinnen und Patienten in den vom pU gebildeten Teilpopulationen der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 ist, geht aus den Angaben in Modul 4 A nicht hervor (siehe Anhang B).

Darüber hinaus legt der pU keine separaten Analysen für die Patientenpopulationen der bDMARD-naiven (Fragestellung 1) bzw. bDMARD-erfahrenen Fragestellung 2 vor, die für die vorliegende Nutzenbewertung erforderlich sind, um separate Aussagen für die Patientenpopulationen der Fragestellungen 1 (bDMARD-naive Patientinnen und Patienten) und Fragestellung 2 (bDMARD-erfahrene Patientinnen und Patienten) treffen zu können.

Es ist richtig, dass sich die vom pU betrachteten Teilpopulationen (UltIMMa-1: N = 68; UltIMMa-2: N = 52) bei Anlegen weiterer Kriterien bzw. der Aufteilung in die 2 Fragestellungen vermutlich verringern. Eine geringere Größe der Teilpopulationen allein, ist jedoch kein hinreichendes Argument dafür, eine gemeinsame Betrachtung der beiden

Fragestellungen vorzunehmen oder Patientinnen und Patienten mit nicht zulassungskonformer Vorbehandlung in die Auswertung einzuschließen.

Insgesamt führen die fehlenden Angaben zu den Vorbehandlungen dazu, dass die vom pU vorgelegten Daten nicht verwertbar sind. In Anbetracht dessen, dass die vorgelegten Daten nicht verwertbar sind, wurden weitere Punkte (beispielsweise die Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte, das Vorliegen adäquater ITT-Analysen und Rücklaufquoten sowie geeigneter Responderanalysen unter Berücksichtigung des aktuellen Methodenpapiers [20]) nicht eingehend geprüft.

Für die Kombination von Risankizumab mit Methotrexat und für Patientinnen und Patienten ohne gleichzeitige mittelschwere bis schwere Plaque-Psoriasis legt der pU keine Daten vor.

Insgesamt liegen für die Nutzenbewertung für beide Fragestellungen keine geeigneten Daten vor, um einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für bDMARD-naive Patientinnen und Patienten oder bDMARD-erfahrene Patientinnen und Patienten mit einer aktiven Psoriasis-Arthritis vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 8 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 8: Risankizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b	ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein Interleukin-Inhibitor (Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
 b. Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naive Patientinnen und Patienten.

bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DMARD: krankheitsmodifizierende antirheumatische Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für beide Fragestellungen einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

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

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Psoriasis-Arthritis stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Risankizumab. Demnach ist Risankizumab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet allein oder in Kombination mit Methotrexat angezeigt zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben [17].

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in 2 Fragestellungen:

- erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1)
- erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit einem bDMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 2)

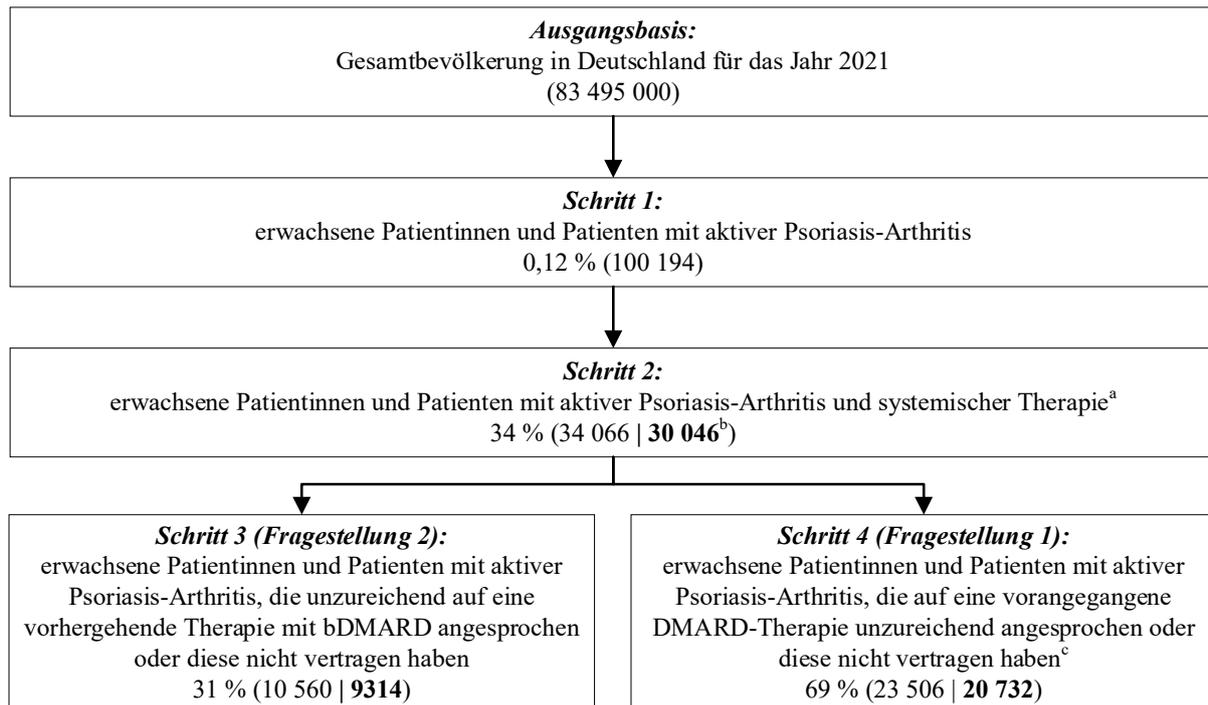
Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naive Patientinnen und Patienten.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein hoher Bedarf an Behandlungsoptionen, mit denen die Therapieziele einer Remission oder niedrigen Krankheitsaktivität bei allen Patientinnen und Patienten dauerhaft erreicht werden können.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in mehreren Schritten, die im Folgenden beschrieben werden und in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt sind.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern.

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in fettgedruckt entspricht den Patientenzahlen für die GKV.

a. Der pU operationalisiert die systemische Therapie alleinig über das Vorliegen einer bDMARD-Therapie.

b. Der pU legt einen GKV-Anteil von 88,2 % zugrunde.

c. Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naive Patientinnen und Patienten.

Abbildung 1: Berechnungsschritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Ausgangsbasis

Der pU gibt an, dass er die Patientenzahlen auf der Grundlage der GKV-Routinedatenanalyse herleitet, die dem Modul 3 A des Dossiers zu Ixekizumab in der Indikation Psoriasis-Arthritis aus dem Jahr 2018 entnommen wurde [21]. Dementsprechend wendet er die Anteile aus der GKV-Routinedatenanalyse auf die Bevölkerungsvorausberechnung von 83 495 000 Personen für das Jahr 2021 [22] an.

Schritt 1: erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis

Der pU verwendet eine Prävalenz von 0,12 % [21] der aktiven Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen, die innerhalb einer Stichprobe der GKV-Routinedatenanalyse ermittelt wurde [21], und multipliziert sie mit der für das Jahr 2021 vorausgerechneten Bevölkerungszahl in Deutschland von 83 495 000 [22]. Hieraus ergibt sich eine Anzahl von 100 194 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis in Deutschland. Die aktive Psoriasis-Arthritis wurde im Dossier für Ixekizumab im Jahr 2018 [21] anhand derjenigen operationalisiert, die mindestens eine der in der Routinedatenanalyse untersuchten systemischen Therapien aufgrund der Psoriasis-Arthritis im Jahr 2016 erhalten haben.

Schritt 2: erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis und systemischer Therapie (mit bDMARD)

Auf Basis des vorangegangenen Schrittes und eines Anteils von 34 % aus der GKV-Routinedatenanalyse ermittelt der pU eine Anzahl von 34 066 Patientinnen und Patienten in Deutschland, die nicht ausreichend auf 1 vorherige Therapie mit DMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben. Der Anteil in Höhe von 34 % wurde im Dossier von Ixekizumab anhand der Patientinnen und Patienten mit systemischer Therapie, die im Analysejahr 2016 mit einem bDMARD behandelt werden, ermittelt [21]. Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 88,2 % entspricht dies für diesen Schritt 30 046 Patientinnen und Patienten in der GKV.

Schritt 3: Fragestellung 2

Der pU verwendet einen Anteil von 31 % der Patientinnen und Patienten, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARDs ansprechen oder diese nicht vertragen haben [21]. Diese Patientengruppe wird in der GKV-Routinedatenanalyse operationalisiert als Patientinnen und Patienten, die im Vorbeobachtungszeitraum (01.01.2012 bis 31.12.2015) mindestens 1 bDMARD-Vortherapie aufweisen und im Analysejahr 2016 eine bDMARD-Therapie erhalten.

Schritt 4: Fragestellung 1

Der pU nimmt im Umkehrschluss an, dass alle Patientinnen und Patienten ohne bDMARD-Therapie im Vorbeobachtungszeitraum bDMARD-naiv sind und für eine erstmalige Therapie mit bDMARDs infrage kommen und wendet hierfür einen Anteil von 69 % an.

Zusammenfassend ermittelt der pU insgesamt eine Anzahl von 30 046 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Diese verteilt sich wie folgt:

- Für Fragestellung 1 (erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben) ergeben sich 20 732 Patientinnen und Patienten in der GKV.
- Für Fragestellung 2 (erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben) ermittelt der pU eine Anzahl von 9314 Patientinnen und Patientinnen in der GKV.

Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naive Patientinnen und Patienten.

Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU zieht für seine Herleitung der Zielpopulation die Annahmen und Anteile der Routinedatenanalyse aus dem Dossier von Ixekizumab zum selben Anwendungsgebiet des Jahres 2018 [21] heran. Die in der dazugehörigen Dossierbewertung zu Ixekizumab aus dem Jahr 2018 beschriebenen inhaltlichen Unklarheiten bezüglich der Stichprobe und der Aufgreifkriterien der Routinedatenanalyse bleiben unverändert bestehen [23].

In der aktuellen Fragestellung 1 ist eine Teilpopulation des Anwendungsgebiets nicht enthalten. Diese wurde in dem Verfahren zu Ixekizumab [23] über eine separate Fragestellung (Patientinnen und Patienten, bei denen keine ungünstigen Prognosefaktoren vorliegen und die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum [klassische DMARDs, inklusive Methotrexat] ansprachen oder diese nicht vertragen haben) von insgesamt 3 Fragestellungen abgebildet und dort ebenfalls nicht ermittelt [23].

Einordnung in vergangene Verfahren

Im letzten Verfahren aus dem Jahr 2021 zum selben Anwendungsgebiet von Upadacitinib [24,25] bezog sich der pU ebenfalls für die Herleitung auf das Verfahren zu Ixekizumab in der Indikation Psoriasis-Arthritis aus dem Jahr 2018 [24,25].

Im aktuellen Verfahren ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation im Vergleich zu Upadacitinib aus dem Jahr 2021 insgesamt etwas höher (9314 für Fragestellung 2 und 20 732 für Fragestellung 1, vorher 9272 bzw. 20 638 [24,25]). Die abweichenden Patientenzahlen sind ausschließlich auf einen vom pU herangezogenen höheren GKV-Anteil im aktuellen Verfahren (88,2 %, vorher 87,5 %) zurückzuführen [24,25].

Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unter Berücksichtigung der beschriebenen Unklarheiten als unterschätzt einzustufen insbesondere aufgrund dessen, dass eine Teilpopulation des Anwendungsgebiets in Fragestellung 1 nicht enthalten ist (siehe Bewertung zu Ixekizumab [23] sowie Upadacitinib [24]).

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU erwartet in den nächsten 5 Jahren für Deutschland keine wesentlichen Änderungen der Prävalenz beziehungsweise Inzidenz.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Zahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 9 in Verbindung mit Tabelle 10.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

- erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1):
ein Tumornekrosefaktor (TNF)-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein Interleukin-Inhibitor (Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat
- erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 2):
der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat

Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naive Patientinnen und Patienten

Für Methotrexat gibt der pU Kosten für die Tablettenform und als Fertigpen an. Da Tabletten die wirtschaftlichere Darreichungsform darstellen, werden in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 ausschließlich die Angaben des pU zu Methotrexat in Tablettenform berücksichtigt.

Der pU bezieht sich bei der Berechnung der Arzneimittelkosten seinen Angaben zufolge ausschließlich auf die anfallenden Kosten im Rahmen der jeweiligen Erhaltungstherapie, da die Psoriasis-Arthritis eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf darstellt. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen weitgehend den Fachinformationen [17,18,26-33].

Der pU setzt für Certolizumab Pegol eine Behandlungsdauer von 1-mal alle 2 Wochen gemäß Fachinformation [28] an. Er erwähnt korrekt, dass für Certolizumab Pegol nach Bestätigung des klinischen Ansprechens eine alternative Erhaltungsdosis alle 4 Wochen gemäß Fachinformation in Betracht gezogen werden kann [28]. Unter Berücksichtigung der alternativen Erhaltungsdosis ergibt sich zusätzlich zur vom pU angegebenen Anzahl von 26,1 Behandlungen (200 mg Wirkstoff pro Behandlung) eine Anzahl von 13 Behandlungen (400 mg Wirkstoff pro Behandlung) pro Jahr.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Behandlung entsprechen weitgehend den Fachinformationen [17,18,26-30,32,33].

Für Golimumab und Ustekinumab setzt der pU einen Verbrauch sowohl für Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht von ≤ 100 kg (Dosis von 50 mg bzw. 45 mg) als auch für Patientinnen und Patienten mit einem Gewicht > 100 kg (Dosiserhöhung auf 100 mg bzw. 90 mg) an. Unter Zugrundelegung eines durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen von 77 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [34] erfolgt die Bewertung der Kostenangaben zu diesen beiden Wirkstoffen basierend auf den Dosierungsangaben in den Fachinformationen [18,30] ausschließlich für ein Körpergewicht von ≤ 100 kg.

Der Verbrauch von Infliximab wird in Abhängigkeit des Körpergewichts ermittelt [31]. Hierzu veranschlagt der pU 85 kg als durchschnittliches Körpergewicht einer Patientin bzw. eines Patienten mit Psoriasis-Arthritis [35]. Bei Veranschlagung eines durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen von 77 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [34] ergibt sich ein entsprechend niedrigerer Verbrauch.

Für Secukinumab berücksichtigt der pU einen Verbrauch von 300 mg monatlich in der Erhaltungstherapie. Das ist als Obergrenze nachvollziehbar. Es sind jedoch laut Fachinformation [33] zudem 150 mg als Untergrenze anzusetzen.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Risankizumab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2021 wieder.

Der pU veranschlagt für Wirkstoffe mit Festbetrag keinen Herstellerrabatt. Wird für Präparate ohne Solitärstatus ein Rabatt auf Basis des Festbetrags veranschlagt, so ergeben sich entsprechend niedrigere Kosten. Dies betrifft die Wirkstoffe Methotrexat, Adalimumab, Etanercept und Infliximab.

Für Infliximab stehen Präparate zur Verfügung (Injektionslösung in einer Fertigspritze / im Fertigpen), die in der Erhaltungstherapie auch subkutan angewendet werden können, die der pU jedoch in seiner Kostenberechnung nicht berücksichtigt. Für die genannten Präparate entstehen beim vom pU veranschlagten Körpergewicht geringere Arzneimittelkosten als für das Präparat für eine intravenöse Anwendung.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Ixekizumab und Secukinumab jeweils in der Monotherapie gibt der pU korrekt an, dass den Fachinformationen [32,33] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

Für alle weiteren Therapien veranschlagt der pU Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen, die gemäß Fachinformationen [17,18,26-31] 1-malig vor Behandlungsbeginn notwendig bzw. lediglich empfohlen sind, nicht jedoch ab dem 2. Behandlungsjahr.

Für Kombinationstherapien, die Methotrexat umfassen, entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – beispielsweise die Kontrolle der Nierenfunktion [26] – die der pU nicht veranschlagt.

Für Infliximab setzt der pU zusätzlich Kosten für die ambulante Betreuung mit einer Dauer von mehr als 2 Stunden (Gebührenordnungsposition 01510 des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs) sowie einen Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe an. Dies ist für das vom pU herangezogene Präparat als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [31] plausibel. Für die vom pU nicht berücksichtigten Präparate (Fertigspritze und Fertigten, siehe Abschnitt 3.2.3) hingegen ist die Veranschlagung der Gebührenordnungsposition 01510 nicht zwingend aus der Fachinformation [36] abzuleiten. Zuschläge gemäß Hilfstaxe fallen für diese Präparate nicht an.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 11 in Abschnitt 4.4.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Ausnahmen: Ixekizumab und Secukinumab jeweils in der Monotherapie) sowie – für Infliximab – Kosten gemäß Hilfstaxe.

Arzneimittelkosten

Die Angaben des pU für die Monotherapie mit Risankizumab, Certolizumab Pegol, Ixekizumab und Ustekinumab sind (in der Größenordnung) plausibel.

Für Secukinumab als Monotherapie stellen die Angaben des pU eine Obergrenze dar; bei einem niedrigeren Verbrauch (siehe Abschnitt 3.2.2) entstehen niedrigere Kosten. In dem Fall liegen auch für die Kombination mit Methotrexat die Arzneimittelkosten niedriger als vom pU angegeben.

Bei Berücksichtigung eines Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags bei Präparaten ohne Solitärstatus (siehe Abschnitt 3.2.3) und eines durchschnittlichen Körpergewichts eines Erwachsenen von 77 kg (siehe Abschnitt 3.2.2)

- sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten von Adalimumab, Etanercept und Infliximab sowohl für die Monotherapie als auch für die Kombinationstherapie mit Methotrexat überschätzt
- sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten von Risankizumab, Certolizumab Pegol, Ustekinumab, Golimumab und Ixekizumab für die Kombinationstherapie mit Methotrexat in Tablettenform für die Untergrenze in der Größenordnung plausibel und
- entfällt die vom pU angegebene Obergrenze der Arzneimittelkosten für Golimumab.

Für alle Wirkstoffe in Kombination mit Methotrexat liegt die Obergrenze der Arzneimittelkosten niedriger als vom pU angegeben, wenn keine Fertipens, sondern ausschließlich Tabletten berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 3.2).

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Ixekizumab und Secukinumab jeweils in der Monotherapie sind die Angaben des pU korrekt. Für alle weiteren Monotherapien entstehen ab dem 2. Behandlungsjahr niedrigere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen als vom pU veranschlagt (siehe Abschnitt 3.2.4).

Für Kombinationstherapien, die Methotrexat umfassen, entstehen einerseits die vom pU veranschlagten Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen ausschließlich vor dem 2. Behandlungsjahr, und andererseits entstehen weitere Kosten, die der pU nicht veranschlagt (siehe Abschnitt 3.2.4). Daher können für diese Kombinationstherapien die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen von den Angaben des pU abweichen.

Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)

Für Infliximab setzt der pU Kosten für die ambulante Betreuung mit einer Dauer von mehr als 2 Stunden sowie für die Herstellung einer Infusionslösung gemäß Hilfstaxe an. Die gemäß Hilfstaxe veranschlagten Kosten sind für das vom pU herangezogene Präparat als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung plausibel. Diese Kosten fallen bei der Darreichung als Fertigspritze oder Fertipens nicht an (betrifft Hilfstaxe) bzw. sind nicht zwingend aus der Fachinformation abzuleiten (betrifft ambulante Betreuung, siehe Abschnitt 3.2.4).

Für alle weiteren Therapien setzt der pU keine Kosten gemäß Hilfstaxe an. Das ist plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Risankizumab sowie eine Beurteilung zu deren Entwicklung nur schwer vorherzusagen ist, da hierbei vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen. Er führt weiter aus, dass mangels belastbarer Daten eine Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile für die GKV derzeit nicht erfolgen kann.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Risankizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 9 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 9: Risankizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b	ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein Interleukin-Inhibitor (Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naive Patientinnen und Patienten. bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DMARD: krankheitsmodifizierende antirheumatische Therapie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor</p>			

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

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 10: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Risankizumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, davon	30 046	Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation trotz der bereits im vergangenen Verfahren von Ixekizumab aus dem Jahr 2018 [23] und Upadacitinib aus dem Jahr 2021 [24] beschriebenen und unverändert gültigen Unsicherheiten unterschätzt. Dies ist auf Fragestellung 1 zurückzuführen, die eine Teilpopulation des Anwendungsgebiets nicht enthält (siehe [23] und [24]).
	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^b (Fragestellung 1)	20 732	
	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit bDMARD angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 2)	9314	
<p>a. Angabe des pU</p> <p>b. Bei der für Fragestellung 1 betrachteten Patientenpopulation handelt es sich um bDMARD-naive Patientinnen und Patienten.</p> <p>bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 11: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Risankizumab	erwachsene	21 304,26	74,24	0	21 378,50	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind für die Monotherapie plausibel. Bei Kombination mit MTX sind sie für die Untergrenze in der Größenordnung plausibel. Für die Obergrenze liegen die Arzneimittelkosten niedriger als vom pU angegeben, wenn MTX ausschließlich in Form von Tabletten berücksichtigt wird. Für die Monotherapie entstehen ab dem 2. Behandlungsjahr niedrigere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen als vom pU veranschlagt. Sie können für die Kombination mit MTX von der Angabe des pU abweichen.
Risankizumab + MTX	Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf 1 oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1 und 2)	21 359,31– 22 636,33	180,64	0	21 539,95– 22 816,97	
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Adalimumab	erwachsene	12 428,65	180,64	0	12 609,29	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind für Ustekinumab ± MTX (betrifft die Untergrenze) sowie Certolizumab Pegol ± MTX (betrifft die Untergrenze) (in der Größenordnung) plausibel. Die Obergrenzen liegen niedriger als vom pU angegeben, wenn MTX ausschließlich in Form von Tabletten berücksichtigt wird. Die angegebenen Arzneimittelkosten der übrigen Therapien ± MTX stellen eine Überschätzung dar. Für die Monotherapien entstehen ab dem 2. Behandlungsjahr niedrigere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen als vom pU veranschlagt. Sie können für die Kombinationen mit MTX von den Angaben des pU abweichen.
Adalimumab + MTX	Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf 1 oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1 und 2)	12 483,70– 13 760,72	180,64	0	12 664,34– 13 941,36	
Certolizumab Pegol		12 428,65	180,64	0	12 609,29	
Certolizumab Pegol + MTX	12 483,70– 13 760,72	180,64	0	12 664,34– 13 941,36		
Etanercept	12 404,84	180,64	0	12 585,48		
Etanercept + MTX	12 459,89– 13 736,91	180,64	0	12 640,53– 13 917,55		
Ustekinumab	21 431,80	74,24	0	21 506,04		
Ustekinumab + MTX	21 486,85– 22 763,87	180,64	0	21 667,49– 22 944,51		

Tabelle 11: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs- taxe) in € ^a	Jahres- therapie- kosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Fortsetzung)						
Golimumab	erwachsene Patientinnen und	10 415,64– 19 233,60	180,64	0	10 596,28– 19 414,24	Die Untergrenzen der angegebenen Arzneimittelkosten sind (in der Größenordnung) plausibel. Die Obergrenze entfällt (betrifft die Monotherapie) bzw. liegt niedriger (betrifft die Kombination mit MTX) als vom pU angegeben, wenn ein Körpergewicht von 77 kg veranschlagt wird. Sie liegt für die Kombination mit MTX zusätzlich niedriger, wenn MTX ausschließlich in Form von Tabletten berücksichtigt wird. Für die Monotherapie entstehen ab dem 2. Behandlungsjahr niedrigere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen als vom pU veranschlagt. Sie können für die Kombination mit MTX von der Angabe des pU abweichen.
Golimumab + MTX	Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf 1 oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1 und 2)	10 470,69– 20 565,67	180,64	0	10 651,33– 20 746,31	
Infliximab	erwachsene Patientinnen und	22 675,38	180,64	781,82	23 637,84	Die Arzneimittelkosten stellen eine Überschätzung dar und liegen außerdem niedriger als vom pU angegeben, wenn ein Körpergewicht von 77 kg veranschlagt wird. Zusätzlich liegt die Obergrenze für die Kombination mit MTX niedriger, wenn MTX ausschließlich in Form von Tabletten berücksichtigt wird. Für die Monotherapie entstehen ab dem 2. Behandlungsjahr niedrigere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen als vom pU veranschlagt. Sie können für die Kombination mit MTX von der Angabe des pU abweichen. Bei Infliximab als Fertigspritze oder Fertigen entstehen keine Kosten für eine ambulante Betreuung mit einer Dauer von mehr als 2 Stunden und keine Kosten gemäß Hilfstaxe.
Infliximab + MTX	Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf 1 oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 1 und 2)	22 730,43– 24 007,45	180,64	781,82	23 692,89– 24 969,91	

Tabelle 11: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Fortsetzung)						
Ixekizumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf 1 oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	17 278,21	0	0	17 278,21	Die Angaben sind plausibel.
Ixekizumab + MTX	(Fragestellung 1 und 2)	17 333,26– 18 610,28	106,40	0	17 439,66– 18 716,68	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind für die Untergrenze in der Größenordnung plausibel. Die Obergrenze liegt niedriger als vom pU angegeben, wenn MTX ausschließlich in Form von Tabletten berücksichtigt wird. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von der Angabe des pU abweichen.
Secukinumab		18 607,96	0	0	18 607,96	Die angegebenen Arzneimittelkosten sind für die Monotherapie als Obergrenze plausibel. Die Arzneimittelkosten liegen sowohl für die Monotherapie als auch in Kombination mit MTX niedriger, wenn ein Secukinumab-Verbrauch von 150 mg pro Behandlung als Untergrenze veranschlagt wird und wenn im Fall der Kombinationstherapie MTX ausschließlich in Form von Tabletten berücksichtigt wird. Für die Monotherapie setzt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, was nachvollziehbar ist. Sie können für die Kombination mit MTX von der Angabe des pU abweichen.
Secukinumab + MTX	18 663,01– 19 940,03	106,40	0	18 769,41– 20 046,43		
a. Angaben des pU DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MTX: Methotrexat; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)“

Risankizumab ist zur Anwendung unter Anleitung und Überwachung eines Arztes mit Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen, für die Risankizumab indiziert ist, vorgesehen.

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg, verabreicht als subkutane Injektion in Woche 0, Woche 4 und danach alle 12 Wochen (entweder in Form von zwei Injektionen mit der 75-mg-Fertigspritze oder als eine Injektion mit dem 150-mg-Fertigpen oder der 150-mg-Fertigspritze). Bei Patienten, die nach 16 Wochen der Behandlung kein Ansprechen zeigen, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) und übergewichtigen Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es wurden keine spezifischen Studien zur Beurteilung der Auswirkungen einer eingeschränkten Nieren- oder Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Risankizumab durchgeführt. Im Allgemeinen ist nicht zu erwarten, dass diese Einschränkungen einen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik monoklonaler Antikörper haben, sodass keine Dosisanpassungen als notwendig erachtet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Risankizumab bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der FI)

Gegenanzeigen sind Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile sowie klinisch relevante aktive Infektionen (z. B. aktive Tuberkulose).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der FI)

Risankizumab kann das Infektionsrisiko erhöhen. Bei Patienten mit einer chronischen Infektion, einer rezidivierenden Infektion in der Anamnese oder mit bekannten Risikofaktoren für eine Infektion sollte Risankizumab mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit einer klinisch relevanten aktiven Infektion sollte die Behandlung mit Risankizumab nicht eingeleitet werden, bis die Infektion abgeklungen ist oder angemessen behandelt wird. Vor Beginn der Behandlung mit Risankizumab sind die Patienten auf eine Tuberkulose-Infektion zu untersuchen. Patienten, die Risankizumab erhalten, müssen auf Anzeichen und Symptome einer aktiven Tuberkulose überwacht werden. Vor Einleitung der Therapie mit Risankizumab sollte in Übereinstimmung mit den aktuellen Impfeempfehlungen die Durchführung aller vorgesehenen Impfungen erwogen werden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der FI)

Wechselwirkungen zwischen Risankizumab und Inhibitoren, Induktoren oder Substraten von Enzymen, die Arzneimittel verstoffwechseln, sind nicht zu erwarten und eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Risankizumab in Kombination mit Immunsuppressiva, einschließlich Biologika oder Phototherapie, wurden nicht untersucht.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der FI)

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 21 Wochen nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Als Vorsichtsmaßnahme sollte eine Anwendung von Risankizumab während der Schwangerschaft vermieden werden. Es ist nicht bekannt, ob Risankizumab in die Muttermilch übergeht. Da humane Immunglobuline bekanntermaßen in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen (kurz danach nur noch in geringer Konzentration), kann ein Risiko für den gestillten Säugling während dieses kurzen Zeitraums nicht ausgeschlossen werden. Die Wirkung von Risankizumab auf die Fertilität des Menschen wurde nicht untersucht.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der FI)

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

Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der FI)

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, den Patienten auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und umgehend eine geeignete symptomatische Behandlung einzuleiten.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Kristensen LE, Keiserman M, Papp K et al. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPsAKE 1 trial. *Ann Rheum Dis* 2021. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221019>.
4. Östör A, Van den Bosch F, Papp K et al. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPsAKE 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2021. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221048>.
5. Reich K, Gooderham M, Thaci D et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394(10198): 576-586. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30952-3](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30952-3).
6. Warren RB, Blauvelt A, Poulin Y et al. Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): results from a phase III, randomized, open-label, efficacy-assessor-blinded clinical trial. *Br J Dermatol* 2021; 184(1): 50-59. <https://dx.doi.org/10.1111/bjd.19341>.
7. AbbVie. Clinical Study Report - M16-008. BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) Versus Ustekinumab and Placebo Comparators in a Randomized Double Blind Trial for Maintenance Use in Moderate to Severe Plaque Type Psoriasis. 2017.
8. AbbVie. BI 655066 (Risankizumab) Compared to Placebo and Active Comparator (Ustekinumab) in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis [online]. 2021 [Zugriff: 30.12.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684370>.
9. Boehringer Ingelheim Pharma. BI 655066/ABBV-066 (risankizumab) versus Ustekinumab and placebo comparators in a randomized double blind trial for Maintenance use in Moderate to severe plaque type psoriasis (UltIMMa-1) [online]. 2019 [Zugriff: 30.12.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005117-23.

10. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet* 2018; 392(10148): 650-661. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31713-6](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31713-6).
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Risankizumab (Plaque-Psoriasis) [online]. 2019 [Zugriff: 20.12.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/465/>.
12. AbbVie. Clinical Study Report - M15-995. BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) versus Ustekinumab and Placebo Comparators in a Randomized Double Blind Trial for Maintenance Use in Moderate to Severe Plaque Type Psoriasis-2. 2017.
13. AbbVie. BI 655066 Versus Placebo & Active Comparator (Ustekinumab) in Patients With Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis [online]. 2021 [Zugriff: 28.12.2021]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02684357>.
14. Boehringer Ingelheim. BI 655066 versus Ustekinumab and placebo comparators in a randomized double blind trial for Maintenance use in Moderate to severe plaque type psoriasis-2 (UltIMMa-2) [online]. [Zugriff: 30.12.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003622-13.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Risankizumab (Plaque-Psoriasis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 05.09.2019]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-41_Risankizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Risankizumab (Plaque-Psoriasis): Addendum zum Auftrag A19-41 [online]. 2019 [Zugriff: 04.02.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/A19-87_Risankizumab_Addendum-zum-Auftrag-A19-41_V1-0.pdf.
17. AbbVie. Skyrizi 150 mg Injektionslösung im Fertigpen und in einer Fertigspritze, Skyrizi 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: November [online]. 2021 [Zugriff: 02.12.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
18. Janssen. STELARA 45 mg Injektionslösung, STELARA 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 2021 [Zugriff: 27.12.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
19. AbbVie Deutschland. Risankizumab (Skyrizi); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 04.02.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/465>.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.

21. Lilly Deutschland. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Modul 3A - Ixekizumab (Taltz) [online]. 2018 [Zugriff: 27.09.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2316/2018-02-16_Modul3A_Ixekizumab.pdf.
22. DESTATIS-Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand [online]. 2021 [Zugriff: 20.09.2021]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/>.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ixekizumab (Psoriasis Arthritis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 04.02.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/A18-14_Ixekizumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Upadacitinib (Psoriasis-Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 03.05.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-15_upadacitinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
25. AbbVie. Upadacitinib (RINVOQ); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 05.05.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/651/#dossier>.
26. Hexal. Fachinformation MTX HEXAL Tabletten (Methotrexat). Stand: Juli. 2020.
27. AbbVie Deutschland. Fachinformation Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze, 40 mg/0,4 ml Injektionslösung im Fertigpen (Adalimumab). Stand: Juni. 2021.
28. UCB Pharma. Fachinformation Cimzia 200 mg Injektionslösung in einem Fertigpen [online]. 2021 [Zugriff: 27.12.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
29. Pfizer Europe Ma Eeig. Fachinformation Enbrel 25 mg/50 mg Injektionslösung im Fertigpen (Etanercept). Stand: Mai. 2021.
30. Janssen Biologics. Fachinformation Simponi 50 mg Injektionslösung. Vorgefüllter Injektor/Fertigspritze (Golimumab). Stand: Oktober. 2020.
31. Janssen Biologics. Fachinformation REMICADE 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 27.12.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
32. Eli Lilly Nederland. Fachinformation Taltz 80 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze /80 mg Injektionslösung in einem Fertigpen (Ixekizumab). Stand: August. 2021.
33. Novartis Europharm. Fachinformation Cosentyx 150 mg / -300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen [online]. 2021 [Zugriff: 27.12.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
34. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

35. Regierer AC, Weiß A, Baraliakos X et al. [RABBIT-SpA: a new disease register for axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis]. Z Rheumatol 2020; 79(2): 135-142.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00393-019-0613-z>.

36. Celltrion Healthcare. Fachinformation Remsima 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Remsima 120 mg Injektionslösung im Fertigpen [online]. 2021 [Zugriff: 06.01.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
Risankizumab OR BI-655066

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Risankizumab* OR BI655066 OR BI-655066

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
Risankizumab OR BI655066 OR BI-655066 OR BI 655066

Anhang B Ergänzende Informationen zu den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:
Risankizumab vs. Ustekinumab

Studie Charakteristikum Kategorie	UltIMMa-1		UltIMMa-2	
	Risankizumab	Ustekinumab	Risankizumab	Ustekinumab
	N ^a = 57	N ^a = 11	N ^a = 37	N ^a = 15
Alter [Jahre], MW (SD)	54 (12)	56 (14)	50 (13)	55 (12)
Geschlecht [w / m], %	35 / 65	73 / 27	32 / 68	40 / 60
Abstammung, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Geografische Region, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Krankheitsdauer [Jahre], MW (SD)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
CASPAR-Score, MW (SD)	3,5 (0,7)	3,6 (0,7)	3,7 (0,5)	4,1 (0,9)
PASI, MW (SD)	20,9 (7,2)	20,6 (5,7)	19,3 (7,2)	19,4 (5,8)
BSA, MW (SD)	26,4 (12,7)	30,9 (16,3)	23,6 (16,6)	19,1 (9,7)
körperlicher Funktionsstatus (HAQ-DI), MW (SD) ^b	0,7 (0,6)	1,0 (0,8)	0,6 (0,7)	0,5 (0,6)
Anzahl druckschmerzempfindlicher Gelenke (TJC28), MW (SD) ^b	7,6 (7,0)	7,9 (8,3)	2,4 (3,7)	4,9 (4,7)
Anzahl geschwollener Gelenke (SJC28), MW (SD) ^b	3,2 (4,6)	3,7 (5,1)	1,2 (2,7)	2,3 (3,1)
patientenberichtete Krankheitsaktivität (PtGADA), MW (SD) ^b	52,5 (28,1)	54,1 (25,5)	47,2 (28,3)	35,4 (29,0)
Schmerz (Pain VAS), MW (SD) ^b	47,5 (29,5)	56,4 (30,6)	40,7 (29,8)	46,9 (27,0)
DAS28-CRP, MW (SD) ^b	3,9 (1,3)	4,2 (1,7)	2,9 (1,3)	3,4 (1,3)
Vorbehandlung, n (%)				
DMARD	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
bDMARD	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
keine vorherige systemische Therapie, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.

b. Angaben beziehen sich für TJC28, SJC28, DAS28-CRP in UltIMMa-1 auf 52 vs. 10 und in UltIMMa-2 auf 30 vs. 14 Patientinnen und Patienten; für HAQ-DI, PtGADA, Pain VAS in UltIMMa-1 auf 53 vs. 10 und in UltIMMa-2 auf 31 vs. 14 Patientinnen und Patienten.

bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; BSA: Körperoberfläche; CASPAR: Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis; CRP: C-reaktives Protein; DAS28: Disease Activity Score 28; DMARD: krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PtGADA: Patient's Global Assessment of Disease Activity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SJC: Swollen Joint Count; TJC: Tender Joint Count; TNF: Tumornekrosefaktor; w: weiblich

Anhang C Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung einer externen Sachverständigen (einer medizinisch-fachlichen Beraterin) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Detert, Jacqueline	ja	ja	ja	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?