

I 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 Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.12.2022 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Risankizumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn ^b , die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben	ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab) ^{c, d}
2	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn ^b , die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben	ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab) ^{c, d}
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn, die weiterhin für eine medikamentöse Therapie (wie Biologika) infrage kommen, nicht für eine chirurgische Resektion befallener Darmabschnitte infrage kommen.</p> <p>c. Neben einem Wechsel der Wirkstoffklasse, kann auch ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Betracht gezogen werden. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind.</p> <p>d. Eine Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor</p>		

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA für beide Fragestellungen. Für Fragestellung 1 trifft er keine Auswahl, für Fragestellung 2 wählt er Ustekinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie aus.

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.

Nachfolgend wird zunächst die Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung adressiert, da der pU nur für diese Fragestellung Daten zur Bewertung des Zusatznutzen von Risankizumab vorgelegt hat. Im Anschluss wird die Fragestellungen 1 adressiert.

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie SEQUENCE herangezogen. Die Studie SEQUENCE ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Risankizumab mit Ustekinumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktivem mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn, die unzureichend auf TNF- α -Antagonisten angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Die Diagnosestellung musste mindestens 3 Monate vor Studieneinschluss erfolgt sein.

Der Schweregrad der Erkrankung bzw. die Krankheitsaktivität wurde anhand folgender Kriterien zu Studienbeginn definiert: Crohn's Disease Activity Index (CDAI) Score von 220 bis 450 zu Baseline; endoskopischer Nachweis einer Mukositis dokumentiert durch einen Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) von ≥ 6 bei Erkrankung des Ileokolons oder Kolons oder SES-CD von ≥ 4 bei isolierter Erkrankung des Ileums sowie eine durchschnittliche tägliche Stuhlfrequenz ≥ 4 und / oder ein durchschnittlicher täglicher abdominaler Schmerz Wert ≥ 2 (auf einer Skala von 0 = keine, 1 = mild, 2 = mittelschwer, 3 = schwer) zu Baseline erhoben mittels Patiententagebuch. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Schweregraddefinition über die Einschlusskriterien der Studie SEQUENCE als eine hinreichende Abbildung des mittelschweren bis schweren Morbus Crohn gewertet.

Für eine Studienteilnahme mussten die Patientinnen und Patienten weiterhin mindestens 8 Wochen vor Baseline entweder unzureichend auf Tumornekrosefaktor(TNF)- α -Antagonisten angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Andere Vortherapien wie Integrin- oder Interleukin-Inhibitoren waren in der Studie SEQUENCE nicht erlaubt. Patientinnen und Patienten mit akuter Diagnose von Colitis ulcerosa oder unbestimmter Colitis waren von der Studie ausgeschlossen. Des Weiteren durften keine Manifestationen (z. B. abdominale Abszesse, toxisches Megakolon) vorliegen, die während der Studienteilnahme eine Operation erfordern hätten können. Patientinnen und Patienten, die bereits seit mindestens 14 Tagen

vor Baseline mit einer für mindesten 7 Tage stabilen Dosis mit Kortikosteroiden behandelt wurden, durften an der Studie teilnehmen.

Die Patientinnen und Patienten wurden den Studienarmen im Verhältnis 1:1 zufällig zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach der Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF- α -Antagonisten (≤ 1 , > 1) und der Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein). In den Risankizumab-Arm wurden insgesamt 265 Patientinnen und Patienten und in den Ustekinumab-Arm 262 Patientinnen und Patienten randomisiert.

Die Behandlung mit Risankizumab erfolgte ab Protokollversion 2 fachinformationskonform. In Protokollversion 1 der Studie SEQUENCE vom 23.07.2020 war noch eine nicht fachinformationskonforme Induktionsdosierung von 1200 mg vorgesehen. Die Dosierung wurde basierend auf der im Studienverlauf erfolgten Zulassung in Protokollversion 2 vom 28.09.2021 auf die aktuell zugelassene Dosierung angepasst (zu den Konsequenzen für die vorgelegte Analysepopulation siehe weiter unten). Die Behandlung mit Ustekinumab erfolgte nicht vollständig fachinformationskonform, da die Erhaltungsdosis bei allen Patientinnen und Patienten mit einem Abstand von 8 Wochen verabreicht wurde (weitere Details und Konsequenzen für die Aussagesicherheit siehe weiter unten).

Eine Initiierung einer Kortikosteroidtherapie oder eine Erhöhung der Dosis über das Baselineniveau hinaus als Begleitbehandlung ist während der Studie prinzipiell nicht erlaubt, jedoch muss dies nicht zwangsläufig zum Abbruch der Studienmedikation führen. Die Studienmedikation soll in diesen Fällen nur abgebrochen werden, falls die Fortsetzung nach Einschätzung der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes ein Risiko für die Studienteilnehmerin oder den Studienteilnehmer darstellen würde.

Die Behandlungsdauer beträgt 48 Wochen oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach ärztlicher Entscheidung oder Entscheidung der Patientin / des Patienten.

Primäre Endpunkte der Studie sind die klinische Remission (CDAI < 150) zu Woche 24 und die endoskopische Remission zu Woche 48. Darüber hinaus werden patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Datenschnitte

Der pU legt in Modul 4 A Ergebnisse zum präspezifizierten Datenschnitt 1 (Interim Lock 1) vom 13.07.2022 vor. Dieser Datenschnitt war geplant, sobald ca. 50 % der randomisierten Patientinnen und Patienten mindestens 24 Wochen behandelt wurden oder die Studie vorzeitig abgebrochen haben. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts betraf dies 135 Patientinnen und Patienten im Risankizumab-Arm und 137 Patientinnen und Patienten im Ustekinumab-

Arm. Dieser Datenschnitt wird für die Nutzenbewertung herangezogen. Es werden grundsätzlich Ergebnisse zu Woche 24 betrachtet, für die Endpunkte zu Nebenwirkungen (inkl. Mortalität) liegen jedoch gemäß Angabe des pU in Modul 4 A Auswertungen vor, die vor dem 22.06.2022 aufgetreten sind, d. h. gegebenenfalls auch über Woche 24 hinaus.

Vom pU vorgelegte Analysepopulation

Wie bereits weiter oben beschrieben, wurde die Induktionsdosierung von Risankizumab erst mit Protokollversion 2 entsprechend der aktuell gültigen Zulassung angepasst. Der pU legt daher Auswertungen für eine präspezifizierte Teilpopulation vor, in die nur Patientinnen und Patienten des Interventionsarms mit einer fachinformationskonformen Risankizumab-Behandlung eingehen (N = 128 im Risankizumab-Arm, N = 137 im Ustekinumab-Arm). 7 Patientinnen und Patienten, die unter Protokollversion 1 in den Risankizumab-Arm randomisiert wurden, werden daher in den vom pU vorgelegten Analysen nicht berücksichtigt. Dieses Vorgehen des pU, lediglich die 7 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm in den Analysen nicht zu berücksichtigen, ist jedoch nicht sachgerecht. Es ist zwar prinzipiell nachvollziehbar, Patientinnen und Patienten mit nicht fachinformationskonformer Behandlung von den Analysen auszuschließen, jedoch führt dies im vorliegenden Fall potenziell zu einer Unausgeglichenheit zwischen Interventions- und Vergleichsarm in relevanten Baselinecharakteristika, die zum Teil als Stratifikationsfaktoren verwendet wurden (z. B. Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline). Obwohl es sich nur um wenige Patientinnen und Patienten handelt, ist dies in der vorliegenden Datensituation neben weiteren Aspekten bei der Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte relevant.

Limitationen der Studie SEQUENCE

Die Ergebnisse der Studie SEQUENCE werden zur Nutzenbewertung herangezogen. Es liegen jedoch Limitationen vor. Diese Unsicherheiten werden im Folgenden beschrieben.

TNF- α -Antagonist Vortherapien

Gemäß den Angaben des pU, haben rund 75 % der Patientinnen und Patienten ≤ 1 vorangegangene fehlgeschlagene Therapie mit einem TNF- α -Antagonist erhalten. Es bleibt anhand dieser Angaben unklar, ob und wenn ja wie viele Patientinnen und Patienten keine (dokumentierte) vorangegangene Therapie mit einem TNF- α -Antagonist (entsprechend < 1) erhalten haben. Diese wären nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst. Aufgrund der eindeutigen Einschlusskriterien zu den notwendigen Vortherapien sowie keiner erfassten Protokollverletzungen für dieses Kriterium, wird nicht davon ausgegangen, dass es sich um einen relevanten Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten handelt. Die sich daraus ergebene Unsicherheit wird bei der Einschätzung der Aussagesicherheit berücksichtigt.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

In der Studie SEQUENCE wurde Ustekinumab als Vergleichstherapie eingesetzt. Die Behandlung mit Ustekinumab wurde in der Studie mit einer gewichtsabhängigen intravenösen Einzeldosis gemäß Fachinformation induziert. 8 Wochen nach der intravenösen Induktionsdosis wurde Ustekinumab alle 8 Wochen subkutan in einer Dosierung von 90 mg verabreicht. Gemäß Fachinformation wird hingegen nach der ersten subkutanen Verabreichung von 90 mg Ustekinumab eine Behandlung alle 12 Wochen empfohlen. Patientinnen und Patienten die bei einer Behandlung alle 12 Wochen ihr Ansprechen verlieren, können von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf alle 8 Wochen profitieren. Basierend auf der klinischen Beurteilung können diese Patientinnen und Patienten anschließend alle 8 oder alle 12 Wochen die nächste Dosis erhalten. In der Studie SEQUENCE wurde Ustekinumab somit nicht vollständig fachinformationskonform verabreicht. Inwieweit diese Abweichung Auswirkungen auf die in der Studie beobachteten Effekte der patientenrelevanten Endpunkte hat, ist unklar. Diese Unsicherheit wird bei der Einschätzung der Aussagesicherheit berücksichtigt.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie SEQUENCE als niedrig eingestuft. Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse zu allen Endpunkten außer dem Endpunkt Gesamtmortalität als hoch eingestuft. Für die SUEs und schweren UEs ist aus den Angaben des pU nicht ersichtlich, wie viele der Studienabbrecher je Behandlungsarm tatsächlich nach Studienabbruch nachbeobachtet werden und folglich in die Auswertungen eingehen. Da der Anteil an Studienabbrechern zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlich hoch ist (7 % vs. 21 %), wird die zuvor beschriebene Unsicherheit im Verzerrungspotenzial berücksichtigt. Die Ergebnisse für SUEs und schwere UEs sind somit potenziell hoch verzerrt. Der Endpunkt Abbruch wegen UEs ist ebenfalls potenziell hoch verzerrt. Grund hierfür ist die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung.

Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der Anzahl an Patientinnen und Patienten, die möglicherweise nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst sind sowie der nicht vollständig fachinformationskonformen Verabreichung von Ustekinumab im Kontrollarm ist die Aussagesicherheit der Studie SEQUENCE insgesamt eingeschränkt. Daher können unabhängig von einem teils niedrigen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial auf Basis der verfügbaren Informationen für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Todesfälle wurden in der Studie SEQUENCE im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben. Es traten in beiden Behandlungsarmen keine Todesfälle auf. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Klinische Remission (Patientenberichtete Endpunkte [PRO]-2), Symptomatik (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire [IBDQ]: Darmsymptome, systemische Symptome)

Für den Endpunkt klinische Remission, erhoben mit dem PRO-2 und den Endpunkt Symptomatik, erhoben mit den IBDQ Subscores Darmsymptome sowie systemische Symptome, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

IBDQ Gesamtscore und SF-36

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem IBDQ Gesamtscore und dem SF-36, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben

Ergebnisse

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben, keine Daten vor.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die die vorliegende Fragestellung keine Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber der 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:

Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben

In der Gesamtschau zeigen sich für die Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen weder positive noch negative Effekte. Für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.

Zusammenfassend ist daher für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen, der Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben

Da der pU für die Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben, keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Risankizumab für Fragestellung 1 nicht belegt.

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 mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn ^b , die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben	Ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab) ^{c, d}	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn ^b , die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben	Ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab) ^{c, d}	Zusatznutzen nicht belegt ^e

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

b. Es wird davon ausgegangen, dass Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn, die weiterhin für eine medikamentöse Therapie (wie Biologika) infrage kommen, nicht für eine chirurgische Resektion befallener Darmabschnitte infrage kommen.

c. Neben einem Wechsel der Wirkstoffklasse, kann auch ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Betracht gezogen werden. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind.

d. Eine Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

e. In die Studie SEQUENCE wurden nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die unzureichend auf TNF- α -Antagonisten angesprochen haben. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten die eine vorherige Integrin- oder Interleukin-Inhibitor-Therapie hatten, übertragen werden können.

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.