

Risankizumab (Morbus Crohn)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V



DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A22-133

Version: 1.0

Stand: 30.03.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1532

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Risankizumab (Morbus Crohn) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

21.12.2022

Interne Projektnummer

A22-133

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

- Matthias Breidert, Abteilung Gastroenterologie, Kantonsspital Olten

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sebastian Meller
- Tobias Effertz
- Moritz Felsch
- Philip Kranz
- Ulrike Lampert
- Sabine Ostlender
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll

Schlagwörter

Risankizumab, Morbus Crohn, Nutzenbewertung, NCT04524611

Keywords

Risankizumab, Crohn Disease, Benefit Assessment, NCT04524611

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

Risankizumab wird angewendet zur Behandlung von 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.

1.2 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 21.12.2022 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 eines externen Sachverständigen (eines Beraters 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.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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.

1.3 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).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
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 [1]). 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 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) 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 dem Berater 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
Breidert, Matthias	nein	nein	nein	nein	nein	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?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.13
I 3 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben	I.15
I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.15
I 3.1.1 Eingeschlossene Studien	I.15
I 3.1.2 Studiencharakteristika	I.15
I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.26
I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.26
I 3.2.2 Verzerrungspotenzial.....	I.33
I 3.2.3 Ergebnisse.....	I.35
I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	I.37
I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.38
I 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	I.38
I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.40
I 4 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben	I.41
I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.41
I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.41
I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.41
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung	I.42
I 6 Literatur	I.43
I Anhang A Suchstrategien	I.45
I Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen	I.46
I Anhang C Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität (Gesamthospitalisierung)	I.49
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.50

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Risankizumab	I.5
Tabelle 3: Risankizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.12
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Risankizumab	I.13
Tabelle 5: Studienpool– RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab	I.15
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab	I.16
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab.....	I.18
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab	I.23
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT: Risankizumab vs. Ustekinumab	I.25
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab.....	I.27
Tabelle 11: Überblick über ersetzte Werte in den NRI und MI Analysen des pU in den relevanten Endpunkten der Studie SEQUENCE (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben)	I.30
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT: Risankizumab vs. Ustekinumab	I.34
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab	I.36
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Risankizumab vs. Ustekinumab.....	I.39
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab	I.40
Tabelle 16: Risankizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.42
Tabelle 17: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab.....	I.46
Tabelle 18: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab.....	I.47
Tabelle 19: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab	I.47
Tabelle 20: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab	I.48
Tabelle 21: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab.....	I.49

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MI	Multiple Imputation
NRI	Non-Responder-Imputation
PRO	Patient Reported Outcomes (patientenberichtete Endpunkte)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SES-CD	Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease
SF-36	Short Form-36
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNF	Tumornekrosefaktor
UE	unerwünschtes Ereignis

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 Prüferin bzw. des Prüfers 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
<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>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.</p> <p>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.

I 2 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 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: 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}

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.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor

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.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden – sofern zur besseren Lesbarkeit erforderlich – folgende Bezeichnungen für die Patientenpopulationen der in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen verwendet:

- Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben
- Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben

Nachfolgend wird in Kapitel 13 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 in Kapitel 14 die Fragestellungen 1 adressiert.

I 3 Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben

I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Risankizumab (Stand zum 05.10.2022)
- bibliografische Recherche zu Risankizumab (letzte Suche am 05.10.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Risankizumab (letzte Suche am 05.10.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Risankizumab (letzte Suche am 07.10.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Risankizumab (letzte Suche am 05.01.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie 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 (ja / nein [Zitat])
M20-259 (SEQUENCE ^c)	nein	ja	nein	ja [2]	ja [3,4]	nein

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. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt
pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Für die Nutzenbewertung wird die Studie SEQUENCE herangezogen. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein. Die Studie wird im nachfolgenden Abschnitt beschrieben.

I 3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

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

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
SEQUENCE	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit aktivem mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn ^{b, c} , die unzureichend auf TNF- α -Antagonisten angesprochen oder diese nicht vertragen haben ^d	Risankizumab (N = 265) Ustekinumab (N = 262) davon relevante Teilpopulation ^e : Risankizumab (n = 128) Ustekinumab (n = 137)	Screening: 35 Tage Behandlung: ▪ 48 Wochen oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung der Prüffärztin / des Prüffarztes oder der Patientin / des Patienten ^f Nachbeobachtung: 140 Tage	307 Studienzentren ^g in Argentinien, Australien, Belgien, Bulgarien, Chile, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Kanada, Mexiko, Niederlande, Österreich, Polen, Rumänien, Russland, Schweiz Slowakei, Spanien Südafrika, Südkorea, Tschechien, Türkei, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 09/2020–laufend Datenschnitt: 13.07.2022 ^h	primär: ▪ klinische Remission (CDAI < 150) zu Woche 24 ▪ endoskopische Remission zu Woche 48 ⁱ sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

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

Studie	Studien- design	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 zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. definiert durch folgende Kriterien: CDAI-Score von 220 bis 450 zu Baseline, endoskopischer Nachweis einer Mukositis dokumentiert durch einen SES-CD von ≥ 6 bei Erkrankung des Ileokolons oder Kolons oder SES-CD von ≥ 4 bei isolierter Erkrankung des Ileums und eine durchschnittliche tägliche Stuhlfrequenz ≥ 4 und / oder durchschnittlicher täglicher abdominaler Schmerz-Wert ≥ 2 zu Baseline</p> <p>c. Die Diagnose musste mindestens 3 Monate vor Baseline mit dokumentierter Biopsie erfolgen. Eine Colitis ulcerosa oder eine unbestimmte Colitis mussten ausgeschlossen sein.</p> <p>d. Für den Nachweis einer Unverträglichkeit ist keine Mindestdosis oder -dauer der Anwendung erforderlich. Unzureichendes Ansprechen auf Biologika ist definiert als Anzeichen und Symptome anhaltender aktiver Erkrankung (nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers) trotz einer oder mehrerer der folgenden vorangegangenen Therapien: ≥ 6 Wochen-Induktionsschema Infliximab (≥ 5 mg/kg i. v. in Woche 0, 2, 6), ≥ 4-Wochen-Induktionsschema Adalimumab (1-malig 160 mg s. c. in Woche 0, gefolgt von 80 mg s. c. in Woche 2 [oder 1-malig 80 mg s. c. in Woche 0, gefolgt von 40 mg s. c. in Woche 2]), ≥ 4-Wochen-Induktionsschema von Certolizumab pegol (400 mg s. c. in Woche 0, 2, 4) oder Wiederauftreten von Symptomen während der planmäßigen Erhaltungsdosis nach vorangegangenem Erfolg einer der voran genannten TNF-α-Antagonisten. Patientinnen und Patienten, die aus einem anderen Grund als unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit TNF-α-Antagonisten abgesetzt haben, waren für die Studie nicht geeignet.</p> <p>e. Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten, die die Kriterien des präspezifizierten Datenschnitts (Interim Lock 1)^h erfüllen</p> <p>f. Patientinnen und Patienten, die die 48-wöchige Behandlung mit Risankizumab abgeschlossen haben, können in einer 1-armigen Extensionsstudie bis zu 220 Wochen mit Risankizumab weiterbehandelt werden. Für die vorliegende Nutzenbewertung ist dieser Teil der Studie nicht relevant und wird in den folgenden Tabellen nicht dargestellt.</p> <p>g. gemäß Modul 4 A; zur Anzahl der Länder liegen innerhalb des Modul 4 A und zwischen Modul 4 A und Studienbericht diskrepante Angaben vor.</p> <p>h. präspezifizierter Datenschnitt (Interim Lock 1) zu dem ca. 50 % der randomisierten Patientinnen und Patienten mindestens 24 Wochen behandelt wurden oder die Studie vorzeitig abgebrochen haben.</p> <p>i. Der Endpunkt war zunächst als sekundärer Endpunkt definiert und wurde mit Protokollversion 2 (28.09.2021) als primärer Endpunkt eingeführt. Die zuvor als primärer Endpunkt definierte klinische Remission zu Woche 48 (CDAI < 150) wurde als sekundärer Endpunkt definiert.</p> <p>CDAI: Crohn's Disease Activity Index; i. v.: intravenös; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
SEQUENCE	Risankizumab 600 mg ^a i. v. zu Woche 0, 4 und Woche 8 Risankizumab 360 mg ^a s. c. zu Woche 12, danach alle 8 Wochen	Ustekinumab i. v. gewichtsabhängig 1-malig zu Woche 0 □ 260 mg (≤ 55 kg) □ 390 mg (> 50 kg, ≤ 85 kg) □ 520 mg (> 85 kg) Ustekinumab 90 mg s. c. zu Woche 8, danach alle 8 Wochen
<p>Erforderliche Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ TNF-α-Antagonisten (Infliximab, Adalimumab, Certolizumab pegol oder ein Biosimilar) \geq 8 Wochen vor Baseline^b <p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ chirurgische Bauchresektion \leq 3 Monate vor Baseline oder mehr als 3 Bauchresektionen insgesamt ▪ biologische und / oder niedermolekulare Therapien^c ▪ orale Kortikosteroide^d: <ul style="list-style-type: none"> □ Budesonid > 9 mg/Tag □ Beclomethason > 5 mg/Tag □ Prednison oder Prednisonäquivalent > 20 mg/Tag ▪ i. v. und intramuskuläre Kortikosteroide < 14 Tage vor Screening ▪ ausschließliche enterale Ernährung oder sonstige parenterale Ernährung \leq 35 Tage vor Baseline ▪ i. v. Antiinfektiva \leq 35 Tage vor Baseline ▪ orale und intramuskuläre Antiinfektiva (nicht Morbus Crohn-bedingt) \leq 14 Tage vor Baseline^e ▪ orales Ciclosporin, Tacrolimus oder Mykophenolat-Mofetil \leq 35 Tage vor Baseline ▪ fäkale mikrobiische Transplantation \leq 35 Tage vor Baseline <p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ orale Aminosalicylate und Morbus Crohn-bedingte Antibiotika, sofern eine konstante Dosierung \geq 14 Tage vor Baseline erreicht wurde^f. ▪ Immunmodulatoren, sofern diese \geq 42 Tage vor Baseline initiiert wurden und die Dosis seit \geq 35 Tagen konstant ist^f 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>a. Gemäß einer früheren Protokollversion war eine Induktionsdosierung von 1200 mg i. v. alle 4 Wochen und eine anschließende 1:1 Randomisierung auf 2 Risankizumab-Arme mit einer Erhaltungsdosis von 360 mg alle 8 Wochen oder einer Erhaltungsdosis von 180 mg alle 8 Wochen vorgesehen. Basierend auf der im Studienverlauf erfolgten Zulassung wurden die Dosierungen in Protokollversion 2 (28.09.2021) auf die aktuell zugelassenen Dosierungen angepasst.</p> <p>b. Eine 8-wöchige Auswaschphase ist nicht nötig bei nachgewiesener Abwesenheit entsprechender Wirkstoffrückstände.</p> <p>c. ausgenommenen TNF-α-Antagonisten</p> <p>d. Bei Einnahme einer zulässigen Dosierung von Kortikosteroiden muss diese Behandlung bereits ≥ 14 Tage vor Baseline bestehen und über ≥ 7 Tage vor Baseline stabil sein. Patientinnen und Patienten, die zu Baseline Kortikosteroide in zulässiger Dosierung einnehmen, müssen die Behandlung mit Kortikosteroiden mit der Ausgangsdosis 2 Wochen lang fortsetzen und dann gemäß einem festgelegten Schema reduzieren. Nur bei mittelschwerer bis schwerer behandlungsbedingter Toxizität ist eine Dosisreduktion bereits während der ersten 2 Wochen möglich. In Ausnahmefällen ist auch eine Erhöhung der Kortikosteroide auf das Baselineniveau während der Behandlungsphase möglich. Im Falle einer Initiierung oder Erhöhung der Dosis von Kortikosteroiden über Baselineniveau hinaus sollte die Studienmedikation nur dann abgebrochen werden, wenn die Fortsetzung der Studientherapie nach Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers ein Risiko für die Studienteilnehmerin oder den Studienteilnehmer darstellen würde.</p> <p>e. ausgenommen Tuberkulose-Prophylaxe</p> <p>f. Dosisänderungen, Absetzen oder eine Initiierung dieser Wirkstoffe ist während der Studie nicht erlaubt. Nur bei mittelschwerer bis schwerer behandlungsbedingter Toxizität ist eine Dosisreduktion möglich. Morbus Crohn-bedingte Antibiotika dürfen erst ab Woche 12 nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers abgesetzt werden.</p> <p>i. v.: intravenös; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan; TNF: Tumornekrosefaktor</p>	

Studiendesign und Patientenpopulation

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 (für Details siehe Tabelle 6). 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 (Details zur Dosierung und Schema zur Reduktion der Kortikosteroide nach Randomisierung, siehe Tabelle 7).

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 [5]. 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. Im Anschluss besteht für die Patientinnen und Patienten des Risankizumab-Arms die Möglichkeit, in einer 1-armigen Extensionsstudie bis zu 220 Wochen mit Risankizumab weiterbehandelt zu werden.

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 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 [5]. 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, siehe Tabelle 8). 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. Die sich daraus ergebenden Konsequenzen werden in Abschnitt I 3.2.1 beschrieben.

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 Vorththerapien

Gemäß den Angaben des pU, haben rund 75 % der Patientinnen und Patienten ≤ 1 vorangegangene fehlgeschlagene Therapie mit einem TNF- α -Antagonist erhalten (siehe Tabelle 8). Es bleibt anhand dieser Angaben unklar, ob und wenn ja wie viele Patientinnen und Patienten keine (dokumentierte) vorangegangene Therapie mit einem TNF- α -Antagonisten (entsprechend < 1) erhalten haben. Diese wären nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst. Der pU legt diesbezüglich keine weiteren Informationen vor. Aufgrund der eindeutigen Einschlusskriterien zu den notwendigen Vorththerapien 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 jedoch 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 [6] induziert. 8 Wochen nach der intravenösen Induktionsdosis wurde Ustekinumab alle 8 Wochen subkutan in einer Dosierung von 90 mg verabreicht. Gemäß Fachinformation [7] 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.

Zusammenfassend können auf Basis der in der Studie SEQUENCE gezeigten Effekte für alle Endpunkte insgesamt maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden (siehe Abschnitt I 3.2.2).

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Risankizumab N ^a = 128	Ustekinumab N ^a = 137 ^b
M20-259		
Alter [Jahre], MW (SD)	40 (14)	39 (15)
Geschlecht [w / m], %	48 / 52	55 / 45
Region, n (%)		
Nordamerika	21 (16)	24 (18)
Süd-/Mittelamerika	5 (4)	8 (6)
Osteuropa	21 (16)	25 (18)
Westeuropa	44 (34)	45 (33)
Asien	20 (16)	26 (19)
andere	17 (13)	9 (7)
Raucherstatus, n (%)		
Raucher	36 (28)	25 (18)
Ex-Raucher	28 (22)	43 (31)
Nichtraucher	64 (50)	69 (50)
Alkoholkonsum, n (%)		
momentan	35 (27)	43 (31)
früher	5 (4)	11 (8)
nie	86 (67)	82 (60)
IBDQ, MW (SD) ^c		
IBDQ Gesamtscore	118,7 (32,4)	114,1 (30,2)
IBDQ Domäne Darmsymptome	38,0 (8,8)	36,5 (9,4)
IBDQ Domäne systemische Symptome	16,0 (5,7)	15,2 (5,1)
IBDQ Domäne emotionale Funktion	46,0 (15,0)	44,2 (13,5)
IBDQ Domäne Sozialfunktion	18,7 (7,0)	18,2 (6,7)
SF-36, MW (SD) ^d		
SF-36 PCS	39,2 (7,1)	38,4 (6,8)
SF-36 MCS	38,6 (10,5)	35,9 (9,9)
Stuhlfrequenz Tagesdurchschnitt, MW (SD)	5,8 (2,8)	5,6 (2,6)
Abdominale Schmerzen Tagesdurchschnitt, MW (SD)	1,9 (0,6)	1,8 (0,6)
CDAI, MW (SD)	311,4 (64,9)	303,2 (57,5)
SES-CD, MW (SD)	13,8 (7,6)	13,6 (7,2)
Lokalisierung des Morbus Crohn anhand des SES-CD, n (%)		
Kolon	52 (41)	60 (44)
Ileum	20 (16)	24 (18)
Ileokolon	56 (44)	53 (39)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Risankizumab N ^a = 128	Ustekinumab N ^a = 137 ^b
Extraintestinale Manifestation, n (%)		
ja	61 (48)	58 (42)
nein	67 (52)	79 (58)
Dauer des Morbus Crohn [Jahre], Median [Q1; Q3]	7,8 [4,1; 15,2]	7,5 [3,7; 14,6]
Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF- α -Antagonisten, n (%)		
≤ 1	99 (77)	100 (73)
> 1	29 (23)	37 (27)
Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline, n (%)		
ja	30 (23)	40 (29)
nein	98 (77)	97 (71)
Behandlung mit Immunsuppressiva zu Baseline, n (%)		
ja	19 (15)	25 (18)
nein	109 (85)	112 (82)
Therapieabbruch, n (%) ^{e, f}	9 (7)	34 (25)
Studienabbruch, n (%) ^{g, h}	9 (7)	29 (21)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. inklusive der unter Protokollversion 1 eingeschlossen Patientinnen und Patienten</p> <p>c. Angaben bezogen auf n = 115 (Risankizumab) und n = 129 (Ustekinumab)</p> <p>d. Angaben bezogen auf n = 116 (Risankizumab) und n = 126 (Ustekinumab)</p> <p>e. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Fehlende Wirksamkeit (2 % vs. 13 %), Abbruch auf Wunsch des Patienten (3 % vs. 4 %), UE (2 % vs. 4 %).</p> <p>f. Therapieabbruch bis Woche 24 im Interventions- vs. Kontrollarm: 4 (3 %) vs. 20 (15 %)</p> <p>g. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Abbruch auf Wunsch des Patienten (3 % vs. 7 %).</p> <p>h. Studienabbruch bis Woche 24 im Interventions- vs. Kontrollarm: 3 (2 %) vs. 12 (9 %)</p> <p>CDAI: Crohn's Disease Activity Index; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; m: männlich; MCS: Mental Health Component Summary Score; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PCS: Physical Health Component Summary Score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF-36: Short Form – 36; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. In beiden Studienarmen waren die Patientinnen und Patienten im Mittel etwa 40 Jahre alt, bei nahezu ausgeglichener Geschlechterverteilung, wobei im Kontrollarm mit 55 % etwas mehr Frauen als im Interventionsarm (48 %) eingeschlossen wurden. Die tagesdurchschnittliche Stuhlfrequenz lag bei annähernd 6 und die abdominalen Schmerzen bei ungefähr einem Wert von 2. Die Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline war trotz Stratifizierung für dieses Merkmal im Kontrollarm mit 29 % höher als im Interventionsarm mit

23 %. Dies ist am ehesten auf die 7 Patientinnen und Patienten zurückzuführen, die aufgrund einer nicht fachinformationskonformen Risankizumab-Behandlung nicht in den Auswertungen berücksichtigt wurden (siehe dazu auch weiter oben).

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Therapie- oder Studienabbruch bis zum vorliegenden Datenschnitt war im Kontrollarm mit 25 % bzw. 21 % deutlich höher als im Interventionsarm (jeweils 7 %). Auch der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch oder Studienabbruch bis Woche 24 (Zeitpunkt der Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte) ist im Kontrollarm mit 15 % bzw. 9 % deutlich höher als im Interventionsarm (3 % bzw. 2 %). Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch waren fehlende Wirksamkeit und Abbruch auf Wunsch der Patientin bzw. des Patienten.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT:
 Risankizumab vs. Ustekinumab

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
SEQUENCE	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie SEQUENCE als niedrig eingestuft.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 3.2.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Studie SEQUENCE weltweit, u. a. an deutschen Studienzentren durchgeführt wurde und die Studienpopulation zu ca. 78 % aus weißen Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern bestand. Aufgrund der Strukturgleichheit, v. a. bezüglich der klinischen Parameter zwischen der Studienpopulation und der Zielpopulation im Anwendungsgebiet, geht der pU davon aus, dass die in der Studie SEQUENCE beobachteten klinischen Effekte auch in der medizinischen Versorgung unter Alltagsbedingungen auftreten und die Studienergebnisse somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien. Zudem habe sich in den

durchgeführten Subgruppenanalysen keine relevanten Effektmodifikationen für die Subgruppe geografische Region gezeigt.

In der Studie SEQUENCE wurde Ustekinumab mit einer Erhaltungsdosis von 90 mg alle 8 Wochen gegeben. Gemäß Fachinformation stehen für Ustekinumab 2 Dosierungen für die Erhaltungstherapie zur Verfügung. Die Dosierung ist entweder 90 mg alle 12 Wochen oder bei unzureichendem Ansprechen 90 mg alle 8 Wochen. Der pU sieht eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie SEQUENCE auf den deutschen Versorgungskontext als gegeben an und begründet dies damit, dass das 8-wöchige Dosierungsschema in der Erhaltungstherapie dem etablierten Therapiestandard in Deutschland entspräche und zudem davon auszugehen sei, dass durch die Gabe von Ustekinumab im Abstand von jeweils 8 Wochen der Nutzen und / oder Schaden von Risankizumab nicht relevant unter- oder überschätzt wird.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 3.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - klinische Remission (Patientenberichtetem Endpunkt [PRO]-2: Stuhlfrequenz und abdominale Schmerzen)
 - Darmsymptome (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) Subscore Darmsymptome)
 - systemische Symptome (IBDQ Subscore systemische Symptome)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Gesamtscore des IBDQ
 - Short Form (SF)-36
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab

Studie	Endpunkte							
	Gesamtmortalität ^a	Klinische Remission (PRO-2: Stuhlfrequenz + abdominale Schmerzen)	Symptomatik (IBDQ: Darmsymptome, systemische Symptome)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (IBDQ, SF-36)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
SEQUENCE	ja	nein ^c	nein ^c	nein ^c	ja	ja	ja	nein ^d

a. Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.
b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.
c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Text
d. Es wurden keine spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; PRO: patientenberichtete Endpunkte; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form – 36; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Endpunkt CDAI nicht für Nutzenbewertung geeignet

Der vom pU für die klinische Remission herangezogene Endpunkt CDAI ist nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Dies ist maßgeblich darin begründet, dass in diesen Endpunkt neben patientenrelevanten Parametern (z. B. PRO-2, siehe unten) auch Parameter eingehen, die nicht unmittelbar für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderungen darstellen (z. B. Untersuchungen: Hämatokrit, Körpergewicht). Zudem weist der G-BA in seinem Beratungsgespräch vom 30.09.2021 [8] darauf hin, dass der CDAI zwar ein etabliertes Instrument zur Quantifizierung der Gesamtaktivität des Morbus Crohn sei, die Inhaltsvalidität jedoch für die Zielpopulation nicht untersucht wurde und für die Grenzwerte des CDAI keine Validierungsstudien vorliegen. Auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) rät von einer Verwendung des CDAI als Endpunkt in der Indikation Morbus Crohn ab [9].

PRO-2

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird für den Endpunkt klinische Remission der PRO-2 (bestehend aus den in einem Patiententagebuch berichteten Symptomen Stuhlfrequenz sowie abdominaler Schmerz auf einer Skala von 0 = keine, 1 = mild, 2 = mittelschwer, 3 = schwer), mit der Operationalisierung durchschnittliche Stuhlfrequenz ≤ 2.8 /Tag und durchschnittlicher abdominaler Schmerz ≤ 1 /Tag und beide jeweils nicht schlechter als zur Baseline, zu Woche 24 herangezogen (Mittelwert jeweils über 7 Tage gebildet). Diese Operationalisierung entspricht einer weitgehenden Symptommfreiheit der Patientinnen und Patienten und ist somit augenscheinlich. Der PRO-2 wird ebenfalls von der EMA als Endpunkt in der Indikation Morbus Crohn empfohlen [9].

Es ist anzumerken, dass für Patientinnen und Patienten für die Daten zu Woche 24 vorliegen, einzelne Werte zur Berechnung des tagesdurchschnittlichen Mittelwertes fehlen können. Im statistischen Analyseplan der Studie SEQUENCE ist beschrieben, dass sofern einzelne Tage (bis zu 3 der 7 Tage) zur Berechnung des tagesdurchschnittlichen Mittelwertes fehlen, diese durch den Mittelwert der bekannten Werte ersetzt wurden. Für wie viele Patientinnen und Patienten einzelne Tage ersetzt wurden, ist unklar. Dies ist eine zusätzliche Unsicherheit zu den weiter unten beschriebenen hohen Anteilen an fehlenden Werten insgesamt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36 und IBDQ Gesamtscore) und Symptomatik (IBDQ Subscores Darmsymptome, systemische Symptome)

Der pU legt neben dem SF-36, Auswertungen für den IBDQ vor. Der IBDQ umfasst insgesamt 32 Fragen zu Aspekten entzündlicher Darmerkrankungen. Der Fragebogen umfasst 4 Domänen, mit 10 Fragen zu Darmsymptomen, 5 Fragen zu systemischen Symptomen, 12 Fragen zur emotionalen Funktion und 5 Fragen zur sozialen Funktion. Jede Frage kann auf einer Skala von 1 bis 7 bewertet werden, wobei höhere Werte jeweils einen besseren Zustand angeben [10,11]. Die Gesamtpunktzahl (IBDQ Gesamtscore) reicht von 32 bis 224 Punkten. Für die 4 Domänen können separate Subscores berechnet werden: Darmsymptome 10 bis 70 Punkte; Sozialfunktion 5 bis 35 Punkte; systemische Symptome 5 bis 35 Punkte; emotionale Funktion 12 bis 84 Punkte. Der IBDQ ist ein verbreitetes und validiertes krankheitsspezifisches Instrument in der vorliegenden Indikation Morbus Crohn [12-14]. Der IBDQ Gesamtscore wird der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zugeordnet. Der pU legt für den IBDQ Gesamtscore sowie für die Subscores Responderanalysen zum Schwellenwert ≥ 15 % der jeweiligen Skalenspannweite zu Woche 24 vor. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [15,16] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Die vom pU vorgelegten Responderanalysen zum IBDQ entsprechen somit den Vorgaben des Methodenpapiers und werden zur Nutzenbewertung herangezogen.

Für die Studie SEQUENCE liegen keine über den PRO-2 hinausgehenden patientenrelevanten Endpunkte vor, die die krankheitsspezifischen Symptome des Morbus Crohn abbilden. Daher werden in der vorliegenden Datensituation zusätzlich zum Gesamtscore des IBDQ, der die gesundheitsbezogene Lebensqualität abbildet, die 2 Subcores Darmsymptome und systemische Symptome des IBDQ zur Beurteilung der Symptomatik herangezogen.

Hospitalisierung

Die krankheitsbedingte Hospitalisierung wird nicht dargestellt, da aus dem Dossier des pU nicht ersichtlich ist, wie die krankheitsbezogenen Ereignisse adjudiziert wurden. Die Gesamthospitalisierung wird ergänzend in I Anhang C dargestellt.

Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität – Auswertungen des pU nicht zur Nutzenbewertung geeignet

Aus den Angaben des pU geht hervor, dass für die zur Nutzenbewertung ausgewählten Wirksamkeitsendpunkte zum Auswertungszeitpunkt 24 Wochen in relevantem Ausmaß Werte fehlen (siehe Tabelle 11). Der pU legt daher 2 Auswertungen mit unterschiedlichen Ersetzungsstrategien für die fehlenden Werte vor. Davon unabhängig trifft er zusätzlich weitere Annahmen bzw. schränkt die Analysepopulation ein. In den vom pU vorgelegten Analysen zeigen sich dabei insgesamt nur geringe Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen mit nur zum Teil statistisch signifikanten Effekten jeweils in Abhängigkeit von der gewählten Ersetzungsstrategie. Die fehlenden Werte, die dafür gewählten Ersetzungsstrategien sowie die Annahmen bzw. Einschränkungen der Analysepopulation sind in der vorliegenden Datensituation somit fazitrelevant. Insgesamt ist aufgrund dieser Unsicherheiten keine der vorgelegten Auswertungen die Nutzenbewertung geeignet. Dies wird im Folgenden begründet.

Anteil fehlender Werte und vom pU gewählte Ersetzungsstrategien

Wie im Abschnitt I 3.1.2 beschrieben, haben im Vergleichsarm mehr Patientinnen und Patienten die Therapie oder die Studie vorzeitig abgebrochen. Der Anteil an fehlenden Werten für die patientenberichteten Wirksamkeitsendpunkte (PRO-2, IBDQ, SF-36) geht in beiden Behandlungsarmen allerdings deutlich über den durch Studien- oder Therapieabbruch erklärbaren Anteil hinaus (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Überblick über ersetzte Werte in den NRI und MI Analysen des pU in den relevanten Endpunkten der Studie SEQUENCE (Fragestellung 2: Patientinnen und Patienten die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben)

Studie Endpunkt	Risankizumab N ^a = 128	Ustekinumab N ^a = 137 ^b
SEQUENCE (zu Woche 24)		
Therapieabbruch, n (%)	4 (3)	20 (15)
Studienabbruch, n (%)	3 (2)	12 (9)
Klinische Remission (PRO-2) ^c ersetzte Werte, n (%)	27 (21)	37 (27)
Darmsymptome (IBDQ) ^d ersetzte Werte, n (%)	22 (17)	32 (23)
systemische Symptome (IBDQ) ^d ersetzte Werte, n (%)	23 (18)	32 (23)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (IBDQ -Gesamtscore) ^d ersetzte Werte, n (%)	23 (18)	33 (24)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) ^d SF-36 PCS ersetzte Werte, n (%)	24 (19)	30 (22)
SF-36 MCS ersetzte Werte, n (%)	24 (19)	30 (22)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. inklusive der unter Protokollversion 1 eingeschlossen Patientinnen und Patienten</p> <p>c. Operationalisiert als Stuhlfrequenz ≤ 2.8 und abdominale Schmerzen ≤ 1 und beide jeweils nicht schlechter als zur Baseline</p> <p>d. Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite</p> <p>IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; MCS: Mental Health Component Summary Score; MI: Multiple Imputation; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NRI: Non-Responder Imputation; PCS: Physical Health Component Summary Score; PRO: patientenberichtete Endpunkte; SF-36: Short Form – 36</p>		

Der pU adressiert die fehlenden Werte in seinen Auswertungen mit 2 verschiedenen Ersetzungsstrategien. In der Hauptanalyse des pU wurden fehlende Werte maßgeblich mittels Non-Responder-Imputation (NRI) ersetzt. In der Sensitivitätsanalyse des pU wurden fehlende Werte mittels multipler Imputation (MI) ersetzt.

Bei der Ersetzung mittels NRI werden Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten als Non-Responder gewertet. Jedoch ist in der Studie SEQUENCE nicht unbedingt davon auszugehen, dass der hauptsächliche Grund für fehlende Werte ein Nichtansprechen ist. Wie viele Patientinnen und Patienten die Studie tatsächlich aufgrund von fehlender Wirksamkeit bis Woche 24 (Zeitpunkt der Auswertung für Wirksamkeitsendpunkte) abgebrochen haben,

ist unklar. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Studienabbruch bis Woche 24 liegt mit 2 % im Interventions- und 9 % im Vergleichsarm allerdings deutlich unter dem Anteil der fehlenden Werte für die relevanten Wirksamkeitsendpunkte (siehe Tabelle 11). Gemäß den Angaben des pU haben bis Woche 24 im Interventionsarm ca. 3 % und im Vergleichsarm ca. 15 % der Patientinnen und Patienten die Therapie abgebrochen (1 % vs. 6 % aufgrund fehlender Wirksamkeit). Auch die Therapieabbrüche erklären den Anteil der fehlenden Werte somit nur teilweise. Eine hinreichend sichere Interpretation der Effekte ist in der vorliegenden Datensituation mit nur kleinen Effekten mit dieser Ersetzungsstrategie daher nicht möglich.

Bei der MI werden fehlende Werte mehrmals durch Daten ersetzt, die aus einer Wahrscheinlichkeitsverteilung generiert werden, die auf den beobachteten Werten basiert. Die Ergebnisse aus den Datensätzen mit vollständig imputierten Werten werden dann mit geeigneten Methoden zusammengefasst. Dieses Verfahren ist in der vorliegenden Datensituation zwar zu bevorzugen, jedoch bestehen hier durch die im Folgenden beschriebenen vom pU getroffenen Annahmen sowie Einschränkungen der Analysepopulation so weitreichende Limitationen, dass ebenfalls keine sichere Interpretation der Ergebnisse möglich ist.

Annahmen für Patientinnen und Patienten mit Kortikosteroideinnahme nicht sachgerecht und Einschränkung der Analysepopulation

In den vom pU vorgelegten Auswertungen (sowohl NRI als auch MI) wurden Patientinnen und Patienten, bei denen während der Studie eine Einnahme von Kortikosteroiden initiiert wurde oder eine Kortikosteroidtherapie über das individuelle Baselinenniveau hinaus erforderlich war, in allen Wirksamkeitsendpunkten als Non-Responder gewertet. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Eine Initiierung einer Kortikosteroidtherapie oder eine Erhöhung der Dosis von Kortikosteroiden können im vorliegenden Anwendungsgebiet Teil der Therapiestrategie sein und führen in der Studie SEQUENCE auch nicht zwangsläufig zum Abbruch der Studienmedikation (siehe dazu auch Abschnitt I 3.1.2). Gemäß den Angaben des pU in Modul 4 A, wurde keine Patientin oder Patient im Interventionsarm und 9 Patientinnen und Patienten im Kontrollarm aufgrund des Einsatzes von Kortikosteroiden als Non-Responder gewertet. Für 6 dieser 9 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, liegen jedoch gemäß Studienbericht zumindest für den CDAI (der den PRO-2 enthält) vollständige Beobachtungen zu Woche 24 vor. Diese 6 Patientinnen und Patienten sollten dementsprechend auch mit ihren beobachteten Werten in die Auswertung eingehen, sofern sie unter der Kortikosteroidtherapie auch weiterhin mit Ustekinumab behandelt wurden. Die 3 Patientinnen und Patienten ohne Werte zu Woche 24 sollten analog der jeweiligen Ersetzungsstrategie imputiert werden.

Darüber hinaus wurden in den Analysen des pU die 7 Patientinnen und Patienten des Interventionsarm, die unter Protokollversion 1 eingeschlossen und somit eine nicht

fachinformationskonforme Dosierung von Risankizumab erhalten haben, nicht berücksichtigt (siehe auch Abschnitt I 3.1.2). Das Vorgehen des pU, nur die Patientinnen und Patienten des Interventionsarm nicht zu berücksichtigen führt potenziell zu einer Strukturungleichheit in relevanten Baselinecharakteristika (siehe auch Tabelle 8). Inwieweit dies die Ergebnisse der Wirksamkeitsendpunkte beeinflusst, ist unklar. Um dies zu überprüfen, sind Auswertungen notwendig, in denen ebenfalls Patientinnen und Patienten des Vergleichsarms, die unter Protokollversion 1 eingeschlossen wurden, nicht berücksichtigt werden.

Insgesamt betreffen die 2 beschriebenen Aspekte zwar nur wenige Patientinnen und Patienten, jedoch können diese in der vorliegenden Datensituation mit nur kleinen Effekten die beobachteten Effekte relevant beeinflussen.

Eigene durchgeführte Sensitivitätsanalysen

Zusätzlich zu den vom pU vorgelegten Analysen wurden auf Basis der vorgelegten Daten eigene Sensitivitätsanalysen berechnet. Die selbst berechneten Sensitivitätsanalysen weisen jedoch zusätzlich zu den oben beschriebenen Punkten die weitere Limitation auf, dass für die Stratifizierungsfaktoren (Kortikosteroideinnahme zu Baseline und Anzahl vorheriger TNF- α -Antagonisten-Therapien) nicht adjustiert werden kann. Aufgrund der nur kleinen Effekte mit grenzwertig statistisch signifikanten Ergebnissen, wirkt sich die fehlende Adjustierung teilweise relevant auf die beobachteten Effekte aus. Somit sind auch die eigenen Berechnungen nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Fazit zu Endpunkten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In der Gesamtschau zeigt sich, dass weder die vom pU vorgelegten noch die selbst berechneten Analysen für die Nutzenbewertung geeignet sind. Es liegen somit keine geeigneten Daten für die relevanten Wirksamkeitsendpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Um die Therapieeffekte abschließend beurteilen zu können, sind daher weitere Analysen (inklusive Subgruppenanalysen) des pU notwendig:

- Die Patientinnen und Patienten mit einer Initiierung einer Kortikosteroidtherapie oder Kortikosteroideinnahme oberhalb des Baselinenniveaus nach Studienbeginn müssen unabhängig von der gewählten Ersetzungsstrategie mit ihren beobachteten Werten in die Auswertungen eingehen, sofern sie noch eine Therapie mit Ustekinumab erhalten haben. Falls für diese Patientinnen und Patienten keine Werte vorliegen müssen diese Werte entsprechend der angewendeten Ersetzungsstrategie (NRI oder MI) imputiert werden.
- In weiteren Analysen zu allen Wirksamkeitsendpunkten müssen die unter Protokollversion 1 in den Vergleichsarm eingeschlossen Patientinnen und Patienten analog zu denen im Interventionsarm ausgeschlossen werden, um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen den Behandlungsarmen herzustellen.

Endpunktkategorie Nebenwirkungen

UEs wurden in der Studie vom Zeitpunkt der Verabreichung des Studienmedikaments bis 140 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments erhoben. In die Analysen des pU gehen alle UEs ein, die bis zum Datenschnitt 1 (Interim Lock 1) aufgetreten sind.

Der pU legt Analysen zu UEs, SUEs und schweren UEs jeweils mit und ohne erkrankungsbezogene Ereignisse vor. Bei den Analysen ohne erkrankungsbezogene Ereignisse werden die Preferred Terms (PTs) Fisteln, Abszesse, Stenosen/Obstruktionen, anale Fissuren, Morbus Crohn und Intestinale Perforationen als erkrankungsbezogene Ereignisse nicht berücksichtigt. Diese Auswahl erscheint zum einen nicht vollständig und zum anderen bleibt unklar, mit welcher Rationale die PTs vom pU ausgewählt wurden. Die Auswertungen ohne erkrankungsbezogene Ereignisse werden daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. In der vorliegenden Datensituation können jedoch die Gesamtraten inklusive der erkrankungsbezogenen Ereignisse herangezogen werden. Dies ist zum einen darin begründet, dass auf Basis der UEs auf System Organ Class (SOC) und PT-Ebene hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann, dass eine höhere Anzahl erkrankungsbezogener Ereignisse im Vergleichsarm mögliche Nachteile der Intervention mit Risankizumab überdecken (I Anhang B).

Da die Ergebnisse zu allen Endpunkten in der Kategorie Nebenwirkungen keine signifikanten Effekte zugunsten oder zuungunsten von Risankizumab zeigen und die jeweiligen Konfidenzintervalle den Nulleffekt deutlich überdecken, wird – im Gegensatz zu den Wirksamkeitsendpunkten – nicht davon ausgegangen, dass die weiter oben beschriebene potenzielle Strukturungleichheit (eingeschlossene Patientinnen und Patienten unter Protokollversion 1) relevante Auswirkungen auf die Ergebnisse hätte. Dieser Punkt bleibt daher für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen ohne Konsequenz.

Für die Nutzenbewertung relevante weitere spezifische UEs wurden nicht identifiziert.

I 3.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT: Risankizumab vs. Ustekinumab

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtmortalität ^a	Klinische Remission (PRO-2)	Symptomatik (IBDQ: Darmsymptome, systemische Symptome)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (IBDQ, SF 36)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
SEQUENCE	N	N	– ^c	– ^c	– ^c	H ^d	H ^d	H ^e	–

a. Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.
 b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.
 c. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung
 d. großer Unterschied im Anteil der Studienabbrecher (7 % vs. 21 %), bei denen unklar ist, ob diese in die Auswertung eingehen
 e. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; PRO: patientenberichtete Endpunkte; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form – 36; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

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.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Aufgrund der in Abschnitt I 3.1.2 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.

I 3.2.3 Ergebnisse

Tabelle 13 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Risankizumab mit Ustekinumab bei erwachsenen 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, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Ergebnisse zur Gesamthospitalisierung werden ergänzend in I Anhang C dargestellt. Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüche wegen UEs sind in I Anhang B dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Risankizumab		Ustekinumab		Risankizumab vs. Ustekinumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
SEQUENCE (Datenschnitt 13.07.2022)					
Mortalität (bis 22.06.2022)					
Gesamtmortalität ^a	128	0 (0)		0 (0)	n. b.
Morbidität (Woche 24)					
Klinische Remission (PRO-2: Stuhlfrequenz + abdominale Schmerzen)	keine geeigneten Daten vorhanden ^b				
Symptomatik (IBDQ: Darmsymptome, systemische Symptome)	keine geeigneten Daten vorhanden ^b				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Woche 24)					
IBDQ	keine geeigneten Daten vorhanden ^b				
SF-36	keine geeigneten Daten vorhanden ^b				
Nebenwirkungen^c (bis 22.06.2022)					
UEs (ergänzend dargestellt)	128	97 (75,8)	137	95 (69,3)	–
SUEs	128	10 (7,8)	137	17 (12,4)	0,63 [0,30; 1,32]; 0,222 ^e
schwere UEs ^d	128	17 (13,3)	137	20 (14,6)	0,91 [0,50; 1,66]; 0,757 ^e
Abbruch wegen UEs	128	2 (1,6)	137	6 (4,4)	0,36 [0,07; 1,74]; 0,202 ^e
<p>a. Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben. b. zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung c. inklusive erkrankungsbezogener Ereignisse (siehe Abschnitt I 3.2.1) d. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 e. generalisiertes lineares Modell mit log-Link</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; PRO: patientenberichtete Endpunkte; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form – 36; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitte I 3.1.2 und I 3.2.2).

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 (PRO-2), Symptomatik (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 (zur Begründung siehe Abschnitt I 3.1.1). 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 (zur Begründung siehe Abschnitt I 3.1.1). 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.

I 3.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (≥ 18 bis < 40 vs. ≥ 40 bis < 65 vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Krankheitsschwere (CDAI ≤ 300 vs. > 300)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen zeigen sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine relevanten Effektmodifikationen.

I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [15].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt I 3.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Risankizumab vs. Ustekinumab

Endpunktkategorie Endpunkt	Risankizumab vs. Ustekinumab Ereignisanteil Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % RR: n. b. p = n. b.	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Klinische Remission (PRO-2: Stuhlfrequenz + abdominale Schmerzen)	keine geeigneten Daten vorhanden ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (IBDQ: Darmsymptome, systemische Symptome)	keine geeigneten Daten vorhanden ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
IBDQ	keine geeigneten Daten vorhanden ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
SF-36	keine geeigneten Daten vorhanden ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	7,8 % vs. 12,4 % RR: 0,63 [0,30; 1,32] p = 0,222	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Schwere UEs	13,3 % vs. 14,6 % RR: 0,91 [0,50; 1,66] p = 0,757	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	1,6 % vs. 4,4 % RR: 0,36 [0,07; 1,74] p = 0,202	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. Zur Begründung siehe Abschnitt I 3.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.</p> <p>IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. b.: nicht berechenbar; PRO: patientenberichtete Endpunkte; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form – 36; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

I 3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab

Positive Effekte	Negative Effekte
–	–
Für Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.	

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.

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen ableitet.

I 4 Fragestellung 1: Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben

I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Risankizumab (Stand zum 05.10.2022)
- bibliografische Recherche zu Risankizumab (letzte Suche am 05.10.2022)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Risankizumab (letzte Suche am 05.10.2022)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Risankizumab (letzte Suche am 07.10.2022)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Risankizumab (letzte Suche am 05.01.2023), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine Studie zum direkten Vergleich von Risankizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 1 identifiziert.

I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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.

Die Einschätzung stimmt mit der des pU überein.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 16 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 16: 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.

I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. AbbVie. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Efficacy Assessor-Blinded Study of Risankizumab Compared to Ustekinumab for the Treatment of Adult Subjects With Moderate to Severe Crohn's Disease Who Have Failed Anti-TNF therapy; Woche 24 Interimsreport 1; SEQUENCE; Date of Report: 07. October. 2022.
3. AbbVie Deutschland. A phase 3, multicenter, Randomized, Efficacy Assessor-Blinded study of Risankizumab Compared to Ustekinumab for the Treatment of Adult Subjects With Moderate to Severe Crohn's Disease who have failed anti-TNF therapy [online]. [Zugriff: 11.01.2023]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002674-26.
4. AbbVie. Study Comparing Intravenous (IV)/Subcutaneous (SC) Risankizumab to IV/SC Ustekinumab to Assess Change in Crohn's Disease Activity Index (CDAI) in Adult Participants With Moderate to Severe Crohn's Disease (CD) [online]. 2022 [Zugriff: 11.01.2023]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04524611>.
5. AbbVie Deutschland. Skyrizi; Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels; Anhang 1 [online]. 2023. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_de.pdf.
6. Janssen. STELARA 130 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2022 [Zugriff: 09.03.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
7. Janssen. STELARA 45 mg Injektionslösung; STELARA 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 2022 [Zugriff: 09.03.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2021-B-230. 2021.
9. European Medicines Agency. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's Disease; CPMP/EWP/2284/99 Rev. 2 [online]. 2018 [Zugriff: 09.03.2023]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-crohns-disease-revision-2_en.pdf.
10. Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989; 96(3): 804-810.

11. Irvine EJ, Feagan B, Rochon J et al. Quality of life; a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease; Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Study Group. *Gastroenterology* 1994; 106(2): 287-296.
[https://dx.doi.org/10.1016/0016-5085\(94\)90585-1](https://dx.doi.org/10.1016/0016-5085(94)90585-1).
12. Alrubaiy L, Rikaby I, Dodds P et al. Systematic review of health-related quality of life measures for inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015; 9(3): 284-292.
<https://dx.doi.org/10.1093/ecco-icc/jiv002>.
13. Chen XL, Zhong LH, Wen Y et al. Inflammatory bowel disease-specific health-related quality of life instruments: a systematic review of measurement properties. *Health Qual Life Outcomes* 2017; 15(1): 177. <https://dx.doi.org/10.1186/s12955-017-0753-2>.
14. Pallis AG, Mouzas IA, Vlachonikolis IG. The inflammatory bowel disease questionnaire: a review of its national validation studies. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10(3): 261-269.
<https://dx.doi.org/10.1097/00054725-200405000-00014>.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL:
<https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 29.06.2022]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Risankizumab

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

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

Suchstrategie
(Risankizumab OR BI-655066 OR ABBV-066) AND crohn

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) OR BI-655066 OR ABBV066 OR (ABBV 066) OR ABBV-066) AND crohn*

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 OR ABBV066 OR ABBV 066 OR ABBV-066) AND crohn*

I Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, / und SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 17: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Risankizumab N = 128	Ustekinumab N = 137
SEQUENCE		
Gesamtrate UEs^c	97 (75,8)	95 (69,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	33 (25,8)	40 (29,2)
Morbus Crohn	5 (3,9)	12 (8,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (10,2)	11 (8,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	51 (39,8)	40 (29,2)
COVID-19	20 (15,6)	18 (13,1)
Untersuchungen	19 (14,8)	14 (10,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen	19 (14,8)	23 (16,8)
Arthralgie	5 (3,9)	10 (7,3)
Erkrankungen des Nervensystems	11 (8,6)	11 (8,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	16 (12,5)	15 (10,9)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen c. Ereignisse, die vor dem 22.06.2022 aufgetreten sind, ggf. auch über Woche 24 hinaus MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 18: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Risankizumab N = 128	Ustekinumab N = 137
SOC^b		
SEQUENCE		
Gesamtrate SUEs^c	10 (7,8)	17 (12,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (3,1)	8 (5,8)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen c. Ereignisse, die vor dem 22.06.2022 aufgetreten sind, ggf. auch über Woche 24 hinaus</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;</p>		

Tabelle 19: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Risankizumab N = 128	Ustekinumab N = 137
SOC^b		
SEQUENCE		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^c	17 (13,3)	20 (14,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (3,9)	9 (6,6)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.0; SOC-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen c. Ereignisse, die vor dem 22.06.2022 aufgetreten sind, ggf. auch über Woche 24 hinaus</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 20: Abbruch wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Risankizumab N = 128	Ustekinumab N = 137
SOC ^a PT ^a		
SEQUENCE		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs	2 (1,6)	6 (4,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (1,6)	4 (2,9)
Morbus Crohn	2 (1,6)	4 (2,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0)	2 (1,5)
Psoriasis	0 (0)	1 (0,7)
Urtikaria	0 (0)	1 (0,7)
a. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

**I Anhang C Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität
 (Gesamthospitalisierung)**

Tabelle 21: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Risankizumab		Ustekinumab		Risankizumab vs. Ustekinumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
SEQUENCE (Datenschnitt 13.07.2022)					
Morbidität (Woche 24)					
Gesamthospitalisierung ^a	128	8 (6,3)	137	13 (9,5)	0,65 [0,28; 1,52]; 0,323 ^a
a. Generalisiertes lineares Modell mit Log-Link adjustiert nach Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF- α -Antagonisten (≤ 1 , > 1) und Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein) KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko;					

I Anhang D 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.

„Die folgenden Angaben wurden der Fachinformation (FI) entnommen.

Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der FI)

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

Die empfohlene Dosis beträgt 600 mg als intravenöse Infusion in Woche 0, Woche 4 und Woche 8, gefolgt von 360 mg als subkutane Injektion in Woche 12 und danach alle 8 Wochen. Bei Patienten, die nach 24 Wochen keine Anzeichen eines therapeutischen Nutzens 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 Skyrizi 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 Skyrizi zur Behandlung von Morbus Crohn bei Patienten unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen.

Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der FI)

Gegenanzeigen für die Anwendung von Risankizumab sind Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der FI genannten sonstigen Bestandteile sowie klinisch relevante aktive Infektionen (z. B. aktive Tuberkulose [TB], siehe Abschnitt 4.4 der FI).

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind in Abschnitt 4.4 der FI detailliert beschrieben und betreffen Rückverfolgbarkeit, Infektionen, TB, Impfungen, Überempfindlichkeit sowie sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung.

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. Mit Risankizumab behandelte Patienten sind anzuweisen, ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome einer klinisch bedeutsamen chronischen oder akuten Infektion auftreten. Wenn ein Patient eine solche Infektion entwickelt oder auf eine Standardtherapie für die Infektion nicht anspricht, ist der Patient engmaschig zu überwachen und Risankizumab sollte bis zum Abklingen der Infektion nicht verabreicht werden.

Vor Beginn der Behandlung mit Risankizumab sind die Patienten auf eine TB-Infektion zu untersuchen. Patienten, die Risankizumab erhalten, müssen auf Anzeichen und Symptome einer aktiven TB überwacht werden. Bei Patienten mit latenter oder aktiver TB in der Anamnese, bei denen nicht bestätigt werden kann, dass sie eine adäquate Behandlung erhalten haben, sollte vor Behandlungsbeginn mit Risankizumab eine Anti-TB-Therapie in Erwägung gezogen werden. Vor Einleitung der Therapie mit Risankizumab sollte in Übereinstimmung mit den aktuellen Impfempfehlungen die Durchführung aller vorgesehenen Impfungen erwogen werden.

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

Es ist nicht zu erwarten, dass Risankizumab durch Leberenzyme verstoffwechselt oder über die Niere ausgeschieden wird. 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, 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.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.9
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.10
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.10
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.11
II 2.1 Behandlungsdauer	II.11
II 2.2 Verbrauch.....	II.11
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.12
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.12
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.12
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.14
II 2.7 Versorgungsanteile	II.16
II 3 Literatur.....	II.17

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.10
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.14

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
ECCO	European Crohn´s and Colitis Organisation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
M2Q	mindestens 2 Quartale
OPS	Operationen- und Prozeduren-Schlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU beschreibt die Erkrankung Morbus Crohn nachvollziehbar und plausibel. Er charakterisiert die Zielpopulation als erwachsene 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. Dies entspricht den Angaben in der Fachinformation zu Risankizumab zum neuen Anwendungsgebiet [1].

Die Zielpopulation unterteilt sich gemäß der Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) dementsprechend in 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 (Fragestellung 1) sowie Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (Tumornekrosefaktor-alpha[TNF- α]-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben (Fragestellung 2).

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt aus, dass bei den gemäß der deutschen S3-Leitlinie [2] und der europäischen Leitlinie der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) [3] momentan bei mittelschwerem und schwerem Morbus Crohn empfohlenen aktuell verfügbaren Therapien keine langfristige Therapie vorläge, die den fortschreitenden Progress der Erkrankung aufhält und mit der Patientinnen und Patienten eine ausreichende langanhaltende Remission des transmuralen oder mukosalen Gewebes erreichen. Der pU stellt fest, dass trotz der therapeutischen Fortschritte bei chronischen Darmerkrankungen weiterhin ein hoher Bedarf an hochwirksamen Therapien mit gutem Nebenwirkungsprofil bestehe [4] und seit der Zulassung von Ustekinumab 2016 sich die Therapielandschaft nicht weiterentwickelt habe.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Morbus Crohn in der Gesamtbevölkerung	0,329	229 573
2	Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem und schwerem Morbus Crohn in der Gesamtbevölkerung, die mit einem Biologikum behandelt wurden.	13,5 (9,4–17,6)	30 992 (21 580–40 405)
3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Population	87,2	27 025 (18 818–35 233)
4a	Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen. (Fragestellung 1)	60,4	16 323 (11 366–21 281)
4b	Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen. (Fragestellung 2)	39,6	10 702 (7452–13 952)

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Morbus Crohn in der Gesamtbevölkerung

Zunächst ermittelt der pU aus 4 Routinedatenanalysen [5-8] eine durchschnittliche Prävalenz von Morbus Crohn (0,329 %). Die Studien lassen sich wie folgt zusammenfassen: In der Untersuchung von Hein et al. (2014) [5] wird eine Kohorte von initial 311 001 Patientinnen und Patienten aus den Routinedaten der AOK Hessen untersucht. Aus dieser ergibt sich eine Prävalenz für Morbus Crohn von durchschnittlich 0,322 %. Der pU ermittelt aus der zweiten Untersuchung von Grant & Schubert (2016) [6] aus den GKV-Routinedaten der Barmer GEK mit über 9 Mio. Versicherten eine Prävalenz von 0,376 %. Die Untersuchung von Holstiege et al. (2021) [7] auf Basis der ambulanten Abrechnungs- und Arzneiverordnungsdaten (§§ 295, 300 II SGB V) aller gesetzlich Versicherten ermittelt eine Prävalenz von 0,32 %. In der vierten Untersuchung von Georgiadou et al. (2019) [8] wurde mit GKV-Routinedaten der Betriebskrankenkassen, die 4,5 Mio. Versicherte beinhalten, eine Prävalenz für Morbus Crohn von 0,299 % errechnet. Die einzelnen Prävalenzschätzungen werden vom pU ungewichtet zu einem Mittelwert verrechnet. Dann multipliziert der pU die Anzahl erwachsener Personen in Deutschland mit der ermittelten Prävalenz um die Anzahl erwachsener Patientinnen und Patienten mit Morbus Crohn [9] zu erhalten.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem und schwerem Morbus Crohn in der Gesamtbevölkerung, die mit einem Biologikum behandelt wurden

In einem zweiten Schritt gibt der pU an, die mittelschwer bis schwer an Morbus Crohn erkrankten Patientinnen und Patienten, die für ein Biologikum infrage kommen, zu ermitteln. Diese setzt er mit der gesamten Zielpopulation (Fragestellung 1 und 2) gleich: zum einen wird laut der S3-Leitlinie zu Morbus Crohn [2] eine Pharmakotherapie mit Biologika empfohlen, wenn konventionelle Therapien nicht oder nicht ausreichend ansprechen, zum anderen ist die Voraussetzung, dass Patientinnen und Patienten nicht oder nicht ausreichend auf ein Biologikum ansprechen, dass sie für dieses infrage kommen. Die Anzahl an Patientinnen und Patienten, die für ein Biologikum infrage kommen, operationalisiert der pU mit der Anzahl an Patientinnen und Patienten, die ein Biologikum verabreicht bekommen haben. Hierzu bildet er einen Mittelwert (13,5 %) aus den Anteilen an Morbus Crohn erkrankter Patientinnen und Patienten aus den Routinedatenanalysen von Grant & Schubert (2016), die Medikamentenverschreibungen des Jahres 2015 untersuchen, sowie Hohlstiege et al. (2021), die Biologika-Verordnungen zwischen 2012 und 2018 analysierten (9,4%, 17,6%) [6,7,10].

Schritt 3: Patientinnen und Patienten in der GKV-Population

Der pU multipliziert die erhaltene Anzahl mit dem Anteilswert der erwachsenen Patientinnen und Patienten, die in der GKV versichert sind (87,2%) [11,12].

Schritt 4a und 4b: Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.

In einem letzten Schritt berechnet der pU aus den Anzahlen des vorherigen Schrittes, die jeweiligen Anzahlen an Patientinnen und Patienten, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen. Hierzu entnimmt der pU aus einer eigens beauftragten Routinedatenanalyse [13,14] einen Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit bestätigter Diagnose für Morbus Crohn, d. h. Diagnose-Code K50 der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) in mindestens 2 Quartalen (M2Q) und mindestens einer Verschreibung der über den entsprechenden Code der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Klassifikation (ATC) bzw. Operationen- und Prozeduren-Schlüssel (OPS) identifizierten Biologika der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), die in einem Beobachtungszeitraum von 2016 bis 2020 mit einem Biologikum A behandelt wurden und dieses gegen ein anderes Biologikum B austauschten (39,6%). Der Komplementärwert (60,4%) wird vom pU als Anteil der Patientinnen und Patienten angesehen, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen oder nicht mehr darauf ansprechen. Diese Anteilswerte multipliziert der pU mit den Anzahlen aus dem vorherigen Schritt, um die Anzahlen der

Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation gemäß der vom G-BA vorgesehenen Aufteilungen in Fragestellung 1 und 2 abzuleiten.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Zu Schritt 1: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit Morbus Crohn in der Gesamtbevölkerung

Der pU bildet einen Durchschnittswert aus 4 Routinedatenanalysen [5-8], ohne die unterschiedlichen untersuchten Versichertenkollektive angemessen zu differenzieren. So wäre zum Beispiel denkbar gewesen, die einzelnen Anteilswerte mit der jeweils zugrundeliegenden Anzahl an Patientinnen und Patienten in der Routinedatenanalyse zu gewichten oder eine Spanne mit den einzelnen Prävalenzen über die Patientenzahlen zu bilden, um der Unsicherheit besser Rechnung zu tragen. Ebenso ist zu bedenken, dass die Studien von Hein et al. (2014) [5] sowie Holstiege et al. (2021) [7] auch Minderjährige in den Prävalenzschätzungen berücksichtigen. Dies kann zu Unterschätzungen der Zielpopulation führen, da die Prävalenz von Morbus Crohn nach den Angaben aus der Untersuchung von Hein et al. [5] unter Erwachsenen deutlich höher ist, als unter Minderjährigen.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem und schwerem Morbus Crohn in der Gesamtbevölkerung, die mit einem Biologikum behandelt wurden

Der pU operationalisiert Patientinnen und Patienten mit Morbus-Crohn, die für ein Biologikum infrage kommen, als solche die mit einem Biologikum behandelt wurden. Durch dieses Vorgehen werden Patientinnen und Patienten unabhängig von der Verträglichkeit des Biologikums in die Zielpopulation eingeschlossen. Damit fehlen Patientinnen und Patienten, die ausschließlich mit einer konventionellen Therapie behandelt wurden und diese entsprechend nicht vertragen haben oder unzureichend oder gar nicht darauf ansprechen, aber (noch) kein Biologikum erhalten.

Der pU nimmt somit an, dass die Patientinnen und Patienten, die auf Basis der Routinedatenanalyse ein Biologikum verordnet bekommen haben, entweder solche sind, die eine konventionelle Therapie nicht vertragen oder unzureichend oder gar nicht darauf ansprechen, oder alternativ zur Gruppe gehören, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.

Der pU operationalisiert die Patientengruppe, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen oder dieses nicht vertragen haben (Fragestellung 2) als solche mit einem Therapiewechsel von einem Biologikum zu einem anderen. Weiterhin nimmt er an, dass der sich ergebende Komplementärwert, d. h. der Anteilswert der Patientinnen und Patienten, die

ein Biologikum nicht wechseln, mit dem Anteilswert der Patientengruppe gleichzusetzen sei, die nicht oder nicht ausreichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben (Fragestellung 1).

Diese Operationalisierung des pU ist problematisch, da es denkbar ist, dass Patientinnen und Patienten im oder über den Beobachtungszeitraum hinaus mangels Behandlungsalternative keinen Wechsel des Biologikums vornahmen, obwohl das aktuell gegebene Biologikum nicht ausreichend bei ihnen anspricht. Dies würde zu einer Unterschätzung der Population der Fragestellung 2 führen.

Ebenso werden Patientinnen und Patienten, die gemäß der Auswahlkriterien der zugrunde liegenden Routinedatenanalyse [14,15] bislang aufgrund der Kürze des Beobachtungszeitraumes lediglich ein Biologikum verabreicht bekommen haben, damit grundsätzlich der Fragestellung 1 zugeordnet, obwohl dieses bei ihnen nicht ausreichend ansprechen könnte und sie damit der Fragestellung 2 zuzurechnen wären. Auch dies führt tendenziell zu einer Unterschätzung der Population zu Fragestellung 2.

Weiterhin ist es diskutierbar, inwieweit Patientinnen und Patienten, die keinen Wechsel des Biologikums vornahmen, grundsätzlich zur GKV-Zielpopulation zu zählen sind. So ließe sich bei keinem dokumentierten Wechsel des Biologikums davon ausgehen, dass diese Patientinnen und Patienten „gut eingestellt“ sind. Es wäre hier denkbar, diese nicht zur GKV-Zielpopulation zu zählen, da sie aktuell keinen medizinischen Handlungsbedarf aufweisen und deren Wechsel von konventioneller Therapie auf ein Biologikum u. U. lange zurückreicht.

Gesamtbewertung

Zusammenfassend ergeben sich aus den Bewertungen der einzelnen Schritte des pUs zur Herleitung der Zielpopulation Unsicherheiten sowie eine tendenzielle Unterschätzung der Zielpopulation der Fragestellung 2 bzw. Überschätzung der Fragestellung 1, deren quantitatives Ausmaß nicht abschließend beurteilt werden kann.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Zielpopulation erwachsener 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, keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass sich die erwachsene Bevölkerung in Deutschland gemäß „Szenario Variante 2 (G2–L2–W2)“ der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes entwickeln wird [9]. Diese geht von einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung aus. Ebenso nimmt der pU unter Hinzuziehung verschiedener Routinedatenanalysen [7,15] an, die Prävalenz von Morbus Crohn steige mit einer Rate von maximal 2,2 %. Dies entspricht einer Steigerung der Patientinnen und Patienten mit Morbus Crohn von 229 573 im Jahr 2022 auf 254 879 im Jahr 2027.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Risankizumab	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn ^b , die auf eine konventionelle Therapie (Fragestellung 1) oder ein Biologikum (Fragestellung 2) unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen	27 025 (18 818–35 233)	Die Angaben des pU sind mit Unsicherheit behaftet.
	Fragestellung 1	16 323 (11 366–21 281)	Die Angaben des pU sind mit Unsicherheit behaftet. Tendenziell ergibt sich eine Überschätzung der Population.
	Fragestellung 2	10 702 (7 452–13 952)	Die Angaben des pU sind mit Unsicherheit behaftet. Tendenziell ergibt sich eine Unterschätzung der Population.
<p>a. Angaben des pU b. Es wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und 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. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 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 mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie (Fragestellung 1) oder ein Biologikum (Fragestellung 2) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese(s) nicht vertragen haben:
 - ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)

Gemäß der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Fachinformation von Adalimumab [16] setzen die Anwendungsgebiete der TNF- α -Inhibitoren voraus, dass die Patienten auf eine vollständige und adäquate Therapie mit einem Kortikosteroid und / oder einem Immunsuppressivum (konventionelle Therapie) nicht ausreichend angesprochen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation für solche Therapien haben. Dies ergibt sich ebenso aus den Fachinformationen zu Infliximab, Vedolizumab und Ustekinumab [17-20].

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Risankizumab sowie den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [1,16-20]. Die Behandlung mit Risankizumab erfolgt in 8-wöchigem Turnus als subkutane Injektion oder alternativ als intravenöse Tropfeninfusion. Die Behandlungszyklen mit den Präparaten Adalimumab, Ustekinumab sowie Vedolizumab erfolgen gemäß Fachinformationen als subkutane Injektionen. Die Behandlungen mit Infliximab erfolgt als Infusion alle 8 Wochen. Vedolizumab kann ebenfalls als Infusion alle 4 oder 8 Wochen verabreicht werden.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Risankizumab entsprechen der Fachinformation [1]. Die Angaben des pU zum Verbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen ebenfalls den Fachinformationen [16-20]. Der Verbrauch von Infliximab richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU veranschlagt hier den Durchschnittswert von 77,7 kg pro Erwachsenen gemäß Mikrozensus 2021 [21].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU gibt an, dass sich beide Darreichungsformen von Risankizumab, Konzentrat zur intravenösen Infusion sowie Lösung zur subkutanen Injektion, noch nicht im Handel gelistet sind und somit noch keine Kosten angegeben werden können.

Der pU gibt damit keine Arzneimittelkosten für Risankizumab an. Die Arzneimittelkosten für die Medikamente der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2022 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Risankizumab berücksichtigt der pU keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Dies entspricht den Angaben der Fachinformation für die subkutan zu injizierende Lösung. Im Falle der Gabe mittels intravenöser Tropfeninfusion wären eine Hilfstaxe für die Zubereitung der parenteralen Lösung sowie Kosten für eine ambulante Betreuung zu berücksichtigen.

Der pU gibt für Adalimumab und Infliximab an, dass gemäß Fachinformationen [16,19] jeweils eine einmalige Bestimmung einer möglichen Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus vorgenommen werden muss. Weiterhin setzt der pU für Infliximab und Vedolizumab in der intravenös zu verabreichenden Darreichungsform zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sowie eine ambulante Betreuung gemäß Gebührenordnungsposition an. Dies ist nachvollziehbar und plausibel. Für Ustekinumab und Vedolizumab in der subkutanen Anwendungsform fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Für Risankizumab berechnet der pU keine Jahrestherapiekosten, da das Präparat noch nicht in der Lauer-Taxe mit seiner neuen Anwendungs-/Applikationsform gelistet ist.

Für Adalimumab errechnet der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 12 536,09 € bei niedriger und 24 918,16 € bei hoher Dosierung. Die Jahrestherapiekosten sind nachvollziehbar und plausibel.

Für Infliximab berechnet der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 19 033,87 € bei niedriger Dosierung bzw. 37 175,42 € bei hoher Dosierung. Die Jahrestherapiekosten sind nachvollziehbar und plausibel.

Für Ustekinumab gibt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 22 089,83 € bei niedriger Dosierung und 33 391,61 € bei hoher Dosierung an. Die Jahrestherapiekosten sind nachvollziehbar und plausibel.

Für Vedolizumab in seiner subkutanen Darreichungsform setzt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 15 468,08 € an. Diese bestehen nur aus den Arzneimittelkosten und sind nachvollziehbar und plausibel. Für die intravenöse Darreichungsform von Vedolizumab errechnet der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 16 315,79 € bei niedriger Dosierung und 32 631,56 € bei hoher Dosierung. Diese setzen sich aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten für sonstige GKV-Leistungen gemäß Hilfstaxe zusammen und sind nachvollziehbar und plausibel.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Risankizumab	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn ^b , die auf eine konventionelle Therapie (Fragestellung 1) oder ein Biologikum (Fragestellung 2) unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen	k. A.	0	0	k. A.	Risankizumab mit dem Anwendungsgebiet Morbus Crohn ist noch nicht in der Lauer-Taxe gelistet (Stand 01.03.2023). Für die intravenös zu verabreichende Variante wären Kosten für sonstige GKV-Leistungen gemäß Hilfstaxe zur Herstellung einer parenteralen Lösung sowie für eine ambulante Betreuung anzusetzen.
Adalimumab ^{c, d}	Fragestellung 1/2	12 429,69– 24 811,76	106,40	0	12 536,09– 24 918,16	Die Jahrestherapiekosten sind nachvollziehbar und plausibel.
Infliximab ^{c, d}	Fragestellung 1/2	18 141,55– 36 283,10	430,82	461,50	19 033,87– 37 175,42	Die Jahrestherapiekosten sind nachvollziehbar und plausibel.
Ustekinumab ^{c, d}	Fragestellung 1/2	22 089,83– 33 391,61	0	0	22 089,83– 33 391,61	Die Jahrestherapiekosten sind nachvollziehbar und plausibel.
Vedolizumab s. ^{c, d}	Fragestellung 1/2	15 468,08	0	0	15 468,08	Die Jahrestherapiekosten sind nachvollziehbar und plausibel.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Vedolizumab i. v. ^{c, d}	Fragestellung 1/2	15 529,87– 31 059,73	324,42–648,83	461,50–923,00	16 315,79– 32 631,56	Die Jahrestherapiekosten sind nachvollziehbar und plausibel.
<p>a. Angaben des pU b Es wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und 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</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; i. v: intravenös; pU: pharmazeutischer Unternehmer; s. c: subkutan</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass mangels belastbarer Daten keine Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile erfolgen kann. Außerdem macht der pU keine Angaben zu Kontraindikationen und der Aufteilung der Versorgung zwischen ambulantem und stationärem Sektor.

II 3 Literatur

1. AbbVie Deutschland. Skyrizi 150 mg Injektionslösung im Fertigpen und in einer Fertigspritze (Risankizumab). Stand: November. 2022.
2. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D et al. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). 2021.
3. Torres J, Bonovas S, Doherty G et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohns Colitis 2020; 14(1): 4-22. <https://dx.doi.org/10.1093/ecco-icc/ijz180>.
4. Hazel K, O'Connor A. Emerging treatments for inflammatory bowel disease. Ther Adv Chronic Dis 2020; 11: 2040622319899297. <https://dx.doi.org/10.1177/2040622319899297>.
5. Hein R, Koster I, Bollschweiler E et al. Prevalence of inflammatory bowel disease: estimates for 2010 and trends in Germany from a large insurance-based regional cohort. Scand J Gastroenterol 2014; 49(11): 1325-1335. <https://dx.doi.org/10.3109/00365521.2014.962605>.
6. Grandt D, Schubert I. BARMER GEK Arzneimittelreport [online]. 2016 [Zugriff: 05.10.2022]. URL: <https://www.barmer.de/resource/blob/1026452/5d1b2964c4fe2dc9de815c357fda7dc8/barmer-gek-arzneimittel-report-2016-data.pdf>.
7. Holstiege J, Klimke K, Akmatov MK et al. Bundesweite Verordnungstrends biologischer Arzneimittel bei häufigen Autoimmunerkrankungen, 2012 bis 2018. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 21/03 [online]. 2021 [Zugriff: 05.10.2022]. URL: <https://doi.org/10.20364/VA-21.03>.
8. Georgiadou E, Fanter L, Brandes A et al. Perianal fistulas in adult patients with Crohn's disease in Germany - a retrospective cross-sectional analysis of claims data from German sickness funds. Z Gastroenterol 2019; 57(5): 574-583. <https://dx.doi.org/10.1055/a-0857-0778>.
9. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung (G2/L2/W2). Stand: 07. Oktober [online]. 2022. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleAufbau&selectionname=12421-0002#astructure>.
10. AbbVie Deutschland. Herleitung der Zielpopulation - Epidemiologische Berechnungen. Anlage Modul 3A, Stand: 07. Oktober. 2022.

11. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand Juni [online]. 2022 [Zugriff: 05.10.2022]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2022Bund_Juni_2022.pdf.
12. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) [online]. 2022. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
13. Gesundheitsforen. Non-interventional final Study Report to the AbbVie Deutschland GmbH (Part A): Evaluation of real-world treatment patterns of advanced therapies in Crohn's disease and ulcerative colitis in Germany. Date of Report: 06 September. 2022.
14. Bokemeyer B, Heuck A, Marek A et al. Real world Evidence Daten zeigen hohe Switch-Raten von Therapiewechseln bei „advanced therapies“: Eine Kassendatenanalyse der Behandlungsmuster von CED-Patienten in Deutschland. Z Gastroenterol 2022; 60(08): KA525.
15. Stallmach A, Häuser W, L'hoest H et al. Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa: Herausforderungen an die Versorgung. Auzug aus BARMER GEK Gesundheitswesen aktuell [online]. 2012 [Zugriff: 05.10.2022]. URL: <https://www.barmer.de/resource/blob/1023410/1f5b78999d9b260f1b2a6ccbc4518170/barmer-gek-gw-aktuell-2012-die-chronisch-entzuendlichen-darmerkrankungen-morbus-crohn-und-colitus-ulcerosa-data.pdf>.
16. AbbVie Deutschland. Humira 40 mg/0,4 ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Juni. 2021.
17. Takeda Pharma. Entyvio 108 mg Injektionslösung. Stand: Oktober. 2021.
18. Takeda Pharma. Entyvio 300 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: März. 2021.
19. Janssen Biologics. Remicade 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar. 2022.
20. Janssen-Cilag International. Stelara 45 mg/90 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: November. 2021.
21. Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten: Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht, Stand: 2021 [online]. [Zugriff: 19.10.2022]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.