



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Risankizumab (D-892)

Vom 15. Juni 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	18
4.	Verfahrensablauf.....	18
5.	Beschluss	20
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	29
B.	Bewertungsverfahren	36
1.	Bewertungsgrundlagen.....	36
2.	Bewertungsentscheidung	36
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	36
2.2	Nutzenbewertung.....	36
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	37
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	38
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	42
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	43
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	43
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	45
5.1.	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	45
5.1	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH.....	127
5.2	Stellungnahme der Sanofi Aventis Deutschland GmbH.....	131

5.3	Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).....	134
5.4	Stellungnahme der Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	152
5.5	Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG.....	157
5.6	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	165
5.7	Stellungnahme von Dr. Falk Pharma GmbH	185
D.	Anlagen	192
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	192
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	209

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Risankizumab (Skyrizi) wurde am 1. Juni 2019 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 21. November 2022 hat Risankizumab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 19. Dezember 2022, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8

Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Risankizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (Morbus Crohn, vorbehandelt) eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. April 2023 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Risankizumab (D-892) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Risankizumab (D-892) nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Risankizumab (D-892) (Skyrizi) gemäß Fachinformation

Skyrizi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen 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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.06.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Risankizumab:

Ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)

- b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Risankizumab:

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Ein Wechsel der Therapie auf einen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitoren (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitoren (Ustekinumab)

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO:

- zu 1. Im Anwendungsgebiet grundsätzlich zugelassene Arzneimittel sind neben dem hier zu bewertenden Arzneimittel unter Berücksichtigung der Angaben in den jeweiligen Fachinformationen Kortikosteroide (topisch, systemisch: Prednison, Prednisolon, Hydrocortisonacetat, Methylprednisolon Budesonid), Indische Flohsamen und Flohsamenschalen, Immunsuppressiva (Azathioprin, Methotrexat) sowie 5-Aminosalizylate (Mesalazin, Sulfasalazin), TNF- α -Antagonisten Infliximab und Adalimumab, der Interleukin-Inhibitor Ustekinumab, der Integrin-Inhibitor Vedolizumab und der JAK-Inhibitor Upadacitinib. Die Anwendungsgebiete von Mesalazin, Sulfasalazin, Methotrexat und Budesonid stimmen nur teilweise mit der Indikation „mittelschwerer bis schwerer aktiver Morbus Crohn“ überein.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Die operative Resektion stellt eine patientenindividuelle Option dar, die einer Einzelfallentscheidung bedarf und nicht den Regelfall abbildet. Somit ist die operative Resektion für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht zu berücksichtigen.
- zu 3. Im Anwendungsgebiet „Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn“ liegt ein Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Vedolizumab vom 8. Januar 2015 vor, der mit einem nicht belegten Zusatznutzen beschieden wurde.

Zudem liegt ein Beschluss vor zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use) - 6-Mercaptopurin zur Immunsuppression in der Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Beschluss vom 21.10.2021).

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, die für eine systemische Therapie in Frage kommen, liegen umfangreiche publizierte Daten sowie Leitlinien vor. 5-Aminosalizylate, Kortikosteroide und Immunsuppressiva wurden bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht weiter berücksichtigt, da das Anwendungsgebiet von Risankizumab ein unzureichendes Ansprechen oder ein nicht mehr vorhandenes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit auf die konventionelle Therapie voraussetzt. Indische Flohsamen und Flohsamenschalen werden ausschließlich unterstützend bei Morbus Crohn angewandt und kommen deshalb nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

Anhand der etablierten Therapiealgorithmen und zugelassenen Arzneimittel im vorliegenden Anwendungsgebiet hat der G-BA folgende Aufteilung der Patientengruppen vorgenommen:

- a) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben.
- b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben.

a) Nach Versagen einer konventionellen Therapie stehen zwei TNF- α -Antagonisten zur Verfügung, deren Wirksamkeit und Verträglichkeit von den geltenden Leitlinien (inklusive der deutschen S3-Leitlinie) gleichermaßen unterstützt wird. Die Anwendung von TNF- α -Antagonisten setzt voraus, dass die Patienten trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist. Gemäß der aktuellen deutschen S3-Leitlinie sind auch der Integrin-Inhibitor Vedolizumab und der Interleukin-Inhibitor Ustekinumab nach Versagen einer konventionellen Therapie als gleichwertig zu den TNF- α -Antagonisten anzusehen. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse sowie unter Berücksichtigung des deutschen Versorgungsstandards wird der JAK-Inhibitor Upadacitinib für die Patientenpopulation a im vorliegenden Beschluss nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Somit umfasst die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientenpopulationen a die TNF-alpha-Inhibitoren Infliximab und Adalimumab, sowie den Integrin-Inhibitor Vedolizumab und den Interleukin-Inhibitor Ustekinumab.

b) Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) versagten, ergab die Evidenzrecherche, dass mit Infliximab, Adalimumab, dem Integrin-Inhibitor Vedolizumab und dem Interleukin-Inhibitor Ustekinumab vier Optionen zur

Verfügung stehen. Sowohl hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit als auch zur Frage des Nebenwirkungsprofils oder des Sicherheitsrisikos wurden keine evidenzgesicherten Angaben dazu gefunden, dass einer der vier genannten Wirkstoffe regelhaft bei Patientinnen und Patienten, die auf ein Biologikum versagt haben, vorzuziehen ist. Wie bereits oben beschrieben, kann auch innerhalb der TNF- α -Antagonisten keine Priorisierung erfolgen. Neben einem Wechsel der Wirkstoffklasse, kann auch ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Betracht gezogen werden. Mit der Ergänzung „Ein Wechsel der Therapie auf“ wird lediglich sprachlich klargestellt, dass die unveränderte Fortführung der bisherigen Therapie nicht als Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie angesehen wird. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse sowie unter Berücksichtigung des deutschen Versorgungsstandards wird der JAK-Inhibitor Upadacitinib für die Patientenpopulation b im vorliegenden Beschluss nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Somit umfasst die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patientenpopulationen b die TNF-alpha-Inhibitoren Infliximab und Adalimumab, sowie den Integrin-Inhibitor Vedolizumab und den Interleukin-Inhibitor Ustekinumab. Dabei sind diese Wirkstoffe gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen in der beschriebenen Therapiesituation.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Risankizumab (D-892) wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Zu Patientenpopulation a)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben legt der pharmazeutische Unternehmer keine (vergleichenden) Studien vor. Da keine Daten vorliegen, ist ein Zusatznutzen für die Patientenpopulation a nicht belegt.

Zu Patientenpopulation b)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben, legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie SEQUENCE vor.

Bei der Studie SEQUENCE handelt es sich um 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 Behandlung mit Risankizumab erfolgte ab Protokollversion 2 fachinformationskonform.

Die Studie unterteilt sich in eine 35-tägige Screeningphase, eine 48-wöchige Behandlungsphase (48 Wochen oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung des Prüfarztes oder des Patienten) und eine 140-tägige Nachbeobachtungsphase.

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.

Als primärer Endpunkt werden die klinische Remission (CDAI < 150) zu Woche 24 und die endoskopische Remission zu Woche 48 erhoben. Darüber hinaus werden Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt mit der Stellungnahme Ergebnisse der Studie SEQUENCE zum 2. präspezifizierten Datenschnitt (HTA Interim Lock) vom 12.01.2023 vor. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 88 % der randomisierten Patientinnen und Patienten (232 Patientinnen und Patienten im Risankizumab-Arm und 234 Patientinnen und Patienten im Ustekinumab-Arm) mindestens 24 Wochen unter Behandlung oder hatten die Studie vorzeitig abgebrochen. Die für die Bewertung relevante Teilpopulation umfasst 222 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 224 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm und berücksichtigt nur die Patientinnen und Patienten, die ab Protokollversion 2 in die Studie eingeschlossen wurden. Zudem gehen hier die Patientinnen und Patienten in den Analysen der Wirksamkeitsendpunkte jeweils mit ihren beobachteten Werten ein, unabhängig davon, ob eine Therapie mit Kortikosteroiden oberhalb des Niveaus zu Studienbeginn erfolgt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Es traten in beiden Behandlungsarmen keine Todesfälle auf.

Morbidität

Klinische Remission (PRO-2)

In der vorliegenden Bewertung 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.

Für den Endpunkt klinische Remission, erhoben mit dem PRO-2, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab.

Steroidfreie Remission (PRO-2)

Der Endpunkt steroidfreie Remission wurde operationalisiert als durchschnittliche tägliche Stuhlfrequenz $\leq 2,8$ und durchschnittliche tägliche abdominale Schmerzen ≤ 1 und beide jeweils nicht schlechter als zu Studienbeginn bei gleichzeitiger Steroidfreiheit zu Woche 24. Obwohl unklar bleibt, bei wie vielen Patientinnen und Patienten eine Therapie ausschließlich mit topischen Kortikosteroiden erfolgte, wird der Endpunkt als patientenrelevant erachtet. Die Freiheit der Gabe von Steroiden wird als übergeordnetes Therapieziel in der Behandlung des Morbus Crohn gesehen. Auch wenn systemische Glukokortikoide grundsätzlich ein höheres Nebenwirkungsprofil haben, wird auch die Freiheit von topischen Glukokortikoiden angestrebt. Dies wurde durch die Stellungnehmer in der mündlichen Anhörung bestätigt. Es verbleiben allerdings Unsicherheiten, da zu Studienbeginn nur 25 % der Patienten Kortikosteroide erhalten haben. Zudem liegen mit der vorliegenden Operationalisierung zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts keinerlei Informationen über die Dauer der Steroidfreien Remission vor.

Für den Endpunkt Steroidfreie Remission, erhoben mit dem PRO-2, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab.

Hospitalisierung (krankheitsspezifische Hospitalisierung und Gesamthospitalisierung)

Insgesamt ist nicht hinreichend sichergestellt, dass der Endpunkt krankheitsspezifische Hospitalisierung tatsächlich überwiegend schwere durch Morbus Crohn bedingte Ereignisse abbildet. Daher wird er im vorliegenden Fall nicht für die Bewertung herangezogen. Des Weiteren ist davon auszugehen, dass auch Daten unter Folgetherapie in die Auswertungen eingingen, wobei unklar bleibt ob Hospitalisierungen ggf. auch zur Einleitung von Folgetherapien erfolgten. Beides betrifft auch den Endpunkt Gesamthospitalisierung, weswegen dieser nicht sinnvoll interpretierbar ist und ebenfalls im vorliegenden Fall nicht herangezogen wird.

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)

Zusätzlich zum Gesamtscore (siehe Ausführungen zur Lebensqualität) werden die 2 Subcores Darmsymptome und systemische Symptome des IBDQ zur Beurteilung der Symptomatik herangezogen.

Darmsymptome (IBDQ)

Für den Endpunkt Darmsymptome, erhoben mit dem entsprechenden Subscore des IBDQ, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab.

Systemische Symptome (IBDQ)

Für den Endpunkt systemische Symptome, erhoben mit dem entsprechenden Subscore des IBDQ, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Lebensqualität

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)

Der IBDQ ist ein verbreitetes und validiertes krankheitsspezifisches Instrument in der vorliegenden Indikation Morbus Crohn.

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. Die Gesamtpunktzahl (IBDQ Gesamtscore) reicht von 32 bis 224 Punkten. Für die 4 Domänen können separate Subscores berechnet werden. Der IBDQ Gesamtscore wird der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zugeordnet.

IBDQ-Gesamtscore

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem IBDQ-Gesamtscore, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab.

Short Form (36) Health Survey (SF-36)

Der SF-36 ist ein krankheitsunspezifisches Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

SF-36 körperlicher Summenscore (PCS)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem SF-36 körperlicher Summenscore (PCS), zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Dies wird als klinisch relevanter Effekt interpretiert.

SF-36 psychischer Summenscore (MCS)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem SF-36 psychischer Summenscore (MCS), zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt klinisch relevant ist.

Nebenwirkungen

Zu den Endpunkten der Nebenwirkungen liegen keine geeigneten Daten vor. Dies liegt darin begründet, dass die Auswahl der Ereignisse, die der pharmazeutische Unternehmer als erkrankungsbezogen ansieht, zum einen nicht vollständig erscheint, und dass zum anderen unklar bleibt, mit welcher klinischen Rationale die entsprechenden Ereignisse vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewählt wurden.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung liegt die noch laufende, offene Studie SEQUENCE 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, vor.

Es traten keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität zeigen sich für die Endpunkte klinische Remission (PRO-2), steroidfreie Remission (PRO-2) und Darmsymptome (IBDQ) statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Risankizumab.

In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich für die Endpunkte IBDQ-Gesamtscore und dem SF-36 körperlichen Summenscore statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile zugunsten von Risankizumab.

Für die Kategorie Nebenwirkungen liegen keine geeigneten Daten vor.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigt sich auf Basis der positiven Effekte von Risankizumab bei den Endpunktkategorien Morbidität (klinische Remission, steroidfreie Remission, Darmsymptome) sowie gesundheitsbezogener Lebensqualität (IBDQ Gesamtscore, SF-36 körperlicher Summenscore) eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, so dass insgesamt ein geringer Zusatznutzen für Risankizumab gegenüber Ustekinumab abgeleitet wird.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Insgesamt weist die Studie SEQUENCE Unsicherheiten auf, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken.

Es bestehen Unsicherheiten bezüglich des hohen Anteils ersetzter bzw. fehlender Werte sowie der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung. Weitere Unsicherheiten ergeben sich aus der nicht vollständig fachinformationskonformen Verabreichung von Ustekinumab im Kontrollarm.

Vor dem Hintergrund dieser Unsicherheiten wird daher die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Risankizumab (D-892) im Anwendungsgebiet Morbus Crohn findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Die für die vorliegende Bewertung aus der Studie SEQUENCE zur Verfügung stehenden Daten sind Daten zur Woche 24. Die finalen Ergebnisse aus der derzeit noch laufenden Studie stehen noch aus.

Vor diesem Hintergrund, dass weitere klinische Daten erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt, den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab (D-892) vorliegen. Die Befristung ermöglicht eine Einbeziehung der erwarteten finalen Ergebnisse aus der Studie SEQUENCE in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V.

Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 01. August 2028 als angemessen erachtet.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die finalen Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, aus der Studie SEQUENCE vorgelegt werden.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfo beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Risankizumab (D-892) erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Risankizumab (D-892) im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Abs. 1 Nr. 5 Verfo). Wird das Dossier nicht oder unvollständig eingereicht, kann der G-BA die Feststellung treffen, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Risankizumab (D-892) aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 4 Verfo) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Risankizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet „Skyrizi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen 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“.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben
- b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für beide Patientengruppen a) und b) „Ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)“ vom G-BA bestimmt.

Zu Patientengruppe a)

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer keine (vergleichenden) Studien vor. Da keine Daten vorliegen, ist ein Zusatznutzen für die Patientenpopulation a nicht belegt.

Zu Patientengruppe b)

Für diese Patientengruppe liegt die Studie SEQUENCE vor, die Risankizumab im Vergleich zu 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, untersuchte.

Es traten keine Todesfälle auf.

Hinsichtlich Morbidität zeigen sich in den Endpunkten „klinische Remission (PRO-2)“, „steroidfreie Remission (PRO-2)“ und „Darmsymptome (IBDQ)“ statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Risankizumab.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich in den Endpunkten „IBDQ-Gesamtscore“ und „SF-36 körperlicher Summenscore“ statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile zugunsten von Risankizumab.

In der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine geeigneten Daten vor.

Insgesamt weist die Studie Unsicherheiten insbesondere bezüglich des hohen Anteils ersetzter bzw. fehlender Werte sowie der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und aufgrund der nicht vollständig fachinformationskonformen Verabreichung von Ustekinumab im Kontrollarm auf.

In der Gesamtschau der positiven Effekte unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten, stellt der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen fest.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Den Angaben werden die Patientenzahlen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten ist insgesamt mit Unsicherheiten behaftet. Durch die Operationalisierung der Patientenpopulation b als solche mit einem Therapiewechsel von einem Biologikum zu einem anderen, ergibt sich eine tendenzielle Unterschätzung für diese Patientenpopulation. Durch die Operationalisierung der Patientenpopulation a als Anteilswert der Patientinnen und Patienten, die ein Biologikum nicht wechselten, ergibt sich eine tendenzielle Überschätzung für diese Patientenpopulation. Das quantitative Ausmaß der Unter- bzw. Überschätzung kann nicht abschließend beurteilt werden.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Skyrizi (Wirkstoff: Risankizumab (D-892)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. April 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Risankizumab ist durch in der Therapie mit Morbus Crohn erfahrene Ärztinnen und Ärzte vorgesehen.

Bei Patientinnen und Patienten, die nach 24 Wochen keine Anzeichen eines therapeutischen Nutzens zeigen, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Mai 2023).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Die für die Erhaltungstherapie in dieser Indikation notwendige Darreichungsform 360 mg Patrone von Risankizumab ist zum Zeitpunkt der Berechnung der Therapiekosten und zum Zeitpunkt der Beschlussfassung noch nicht verfügbar. Eine Abbildung der Kosten ist hier daher nicht möglich.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für

die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

- a) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben
- b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Risankizumab	Kontinuierlich, 1 x alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)				
Adalimumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Infliximab	kontinuierlich, 1 x alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Vedolizumab	kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Ustekinumab	kontinuierlich, 1 x alle 84 Tage	4,3	1	4,3

Verbrauch:

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).²

² Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Risankizumab	360 mg	360 mg	1 x 360 mg	6,5	6,5 x 360 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Infliximab	$\frac{5 \text{ mg}}{\text{kg KG}}$ = 385 mg	385 mg	4 x 100 mg	6,5	26 x 100 mg
Vedolizumab	108 mg	108 mg	1 x 108 mg	26,1	26,1 x 108 mg
Ustekinumab	90 mg	90 mg	1 x 90 mg	4,3	4,3 x 90 mg

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Risankizumab 360 mg ³	-	-	-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab 40 mg ⁴	6 ILO	2 859,17 €	2,00 €	228,57 €	2 628,60 €
Infliximab 100 mg ⁴	5 PIK	3 490,53 €	2,00 €	280,08 €	3 208,45 €
Vedolizumab 108 mg	6 ILO	3 656,45 €	2,00 €	352,34 €	3 302,11 €
Ustekinumab 90 mg	1 IFE	5 446,71 €	2,00 €	527,61 €	4 917,10 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates					

Stand Lauer-Tabax: 15. Mai 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft

³ Risankizumab 360 mg Patrone ist derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar, daher ist eine Kostendarstellung nicht möglich

⁴ Festbetrag

Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Die für das Screening auf eine Tuberkulose-Infektion regelhaft anfallenden zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen fallen gleichermaßen für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an, so dass auf eine Darstellung verzichtet wird.

Vor der Anwendung der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab und Infliximab) ist auf das Vorliegen einer Hepatitis-B-Virus-Infektion zu testen.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Adalimumab Infliximab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ⁵	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32817) ⁶	1	89,50 €	89,50 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der

⁵ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv

⁶ Abrechnung der GOP 32817 zur Diagnostik einer HBV-Reaktivierung oder vor, während, zum Abschluss oder nach Abbruch einer spezifischen antiviralen Therapie.

Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Risankizumab eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

In Übereinstimmung mit § 2 Absatz 1 Satz 1 AM-NutzenV sind im Rahmen der Benennung der in einer Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen nur solche Arzneimittel zu berücksichtigen, die Wirkstoffe enthalten, deren Wirkungen bei der erstmaligen Zulassung in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt sind. Nach § 2 Absatz 1 Satz 2 AM-NutzenV gilt ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff solange als ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff, wie für das erstmalig zugelassene Arzneimittel mit dem Wirkstoff Unterlagenschutz besteht.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. September 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 5. Oktober 2022 die zweckmäßige Vergleichstherapie angepasst.

Am 19. Dezember 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 1 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Risankizumab (D-892) beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 21. Dezember 2022 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Risankizumab (D-892) beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. März 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. April 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche

Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. April 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 2. Mai 2023 statt.

Mit Schreiben vom 2. Mai 2023 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 26. Mai 2023 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. Juni 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Juni 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. September 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	5. Oktober 2022	Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	26. April 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	2. Mai 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	10.05.2023 31.05.2023	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juni 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Juni 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Juni 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Risankizumab (D-892) (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt)

Vom 15. Juni 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Juni 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 23. Mai 2023 (BAnz AT 03.07.2023 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Risankizumab (D-892) gemäß dem Beschluss vom 19. Mai 2022 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Risankizumab (D-892)

Beschluss vom: 15. Juni 2023

In Kraft getreten am: 15. Juni 2023

BAnz AT 14.07.2023 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. November 2022):

Skyrizi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen 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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Juni 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Risankizumab (D-892) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ein Wechsel der Therapie auf einen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitoren (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitoren (Ustekinumab)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Risankizumab (D-892) gegenüber Ustekinumab:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁷

- a) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben

Es wurden keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

⁷ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-133) und dem Addendum (A23-40) sofern nicht anders indiziert.

- b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteile in klinischer Remission (inklusive steroidfreier Remission), Darmsymptome
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile in IBDQ-Gesamtscore und SF-36 körperlicher Summenscore
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie SEQUENCE: Risankizumab vs. Ustekinumab

Studiendesign: randomisiert, offen, zweiarmig

Mortalität (bis 09.12.2022)

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 ^a
Gesamt mortalität ^b	222	0 (0,0)	224	0 (0,0)	-

Morbidität (zu Woche 24)^c

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 ^a
Klinische Remission (PRO-2) ^d	222	138 (62,3)	224	107 (47,7)	1,30 [1,09; 1,55]; 0,004

Steroidfreie Remission (PRO-2) ^{c, d}	222	128 (57,5)	224	93 (41,7)	1,36 [1,11; 1,65]; 0,003
Darmsymptome (IBDQ) ^e	222	180 (80,9)	224	142 (63,5)	1,27 [1,13; 1,44]; < 0,001
systemische Symptome (IBDQ) ^e	222	155 (70,0)	224	142 (63,4)	1,11 [0,97; 1,28]; 0,126

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (zu Woche 24)^c

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 ^a		
IBDQ-Gesamtscore ^e	222	167 (75,0)	224	134 (59,7)	1,25 [1,09; 1,44]; 0,002		
Darmsymptome (IBDQ) ^e	222	180 (80,9)	224	142 (63,5)	1,27 [1,13; 1,44]; –		
emotionale Funktion (IBDQ) ^e	222	137 (61,8)	224	112 (50,0)	1,24 [1,04; 1,47]; –		
soziale Funktion (IBDQ) ^e	222	161 (72,5)	224	136 (60,5)	1,19 [1,04; 1,37]; –		
systemische Symptome (IBDQ) ^e	222	155 (70,0)	224	142 (63,4)	1,11 [0,97; 1,28]; –		
Endpunkt	Risankizumab			Ustekinumab			Risankizumab vs. Ustekinumab
	N ^f	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW ^h (SE)	N ^f	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW ^h (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert ^g
SF-36 körperlicher Summenscore (PCS)	187	38,8 (7,0)	10,1 (0,6)	183	38,4 (6,7)	6,8 (0,6)	3,35 [1,97; 4,73]; < 0,001 SMD [95 %-KI] ^h : 0,49 [0,29; 0,70]
SF-36 psychischer Summenscore (MCS) ⁱ	187	37,2 (10,8)	8,1 (0,7)	183	36,6 (10,3)	6,1 (0,7)	1,91 [0,12; 3,69]; 0,036 SMD [95 %-KI] ^h : 0,22 [0,01; 0,42]

Nebenwirkungen

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
UEs gesamt	Keine geeigneten Daten				
SUEs	Keine geeigneten Daten				
Schwere UEs	Keine geeigneten Daten				
Abbruch wegen UEs	Keine geeigneten Daten				
<p>a. RR, KI und p-Wert: generalisiertes lineares Modell mit Log-Link; adjustiert bezüglich Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener Behandlungen mit TNF-α-Antagonisten (≤ 1, > 1) und Kortikosteroideinnahme zu Studienbeginn (ja, nein)</p> <p>b. Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.</p> <p>c. Fehlende Werte wurden mittels MI ersetzt.</p> <p>d. operationalisiert als durchschnittliche tägliche Stuhlfrequenz $\leq 2,8$ und durchschnittliche tägliche abdominale Schmerzen ≤ 1 (auf einer Skala von 0–3 entsprechend 0 = kein Schmerz, 1 = mild, 2 = mittelschwer, 3 = schwer) und beide jeweils nicht schlechter als zu Studienbeginn (beim Endpunkt Steroidfreie Remission: bei gleichzeitiger Steroidfreiheit)</p> <p>e. operationalisiert als Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite (IBDQ-Gesamtscore: 32 bis 224 Punkte; Darmsymptome: 10 bis 70 Punkte; systemische Symptome: 5 bis 35 Punkte; soziale Funktion: 5 bis 35 Punkte; emotionale Funktion: 12 bis 84 Punkte)</p> <p>f. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>g. MW und SE (Änderung zu Woche 24 pro Behandlungsgruppe) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM; adjustiert bezüglich Ausgangswert sowie Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener Behandlungen mit TNF-α-Inhibitoren (≤ 1, > 1) und Kortikosteroideinnahme zu Studienbeginn (ja, nein). Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Änderungen von Studienbeginn zu Woche 24 dar.</p> <p>h. Berechnung des IQWiG basierend auf MD und KI des MMRM</p> <p>i. Zu den Subskalen des SF-36 liegen keine Daten vor.</p> <p>Verwendete Abkürzungen: IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Health Component Summary Score; MD: Mittelwertdifferenz; MI: Multiple Imputation; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: Physical Health Component Summary Score; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form-36; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; TNF: Tumornekrosefaktor</p>					

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

a) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben

ca. 11 350 – 21 300 Patientinnen und Patienten

b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben

ca. 7 450 – 13 950 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Skyrizi (Wirkstoff: Risankizumab (D-892)) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. April 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Risankizumab ist durch in der Therapie mit Morbus Crohn erfahrene Ärztinnen und Ärzte vorgesehen.

Bei Patientinnen und Patienten, die nach 24 Wochen keine Anzeichen eines therapeutischen Nutzens zeigen, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- a) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben
- b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Risankizumab ⁸	nicht bezifferbar
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	11 434,41 € 106,40 €
Gesamt:	11 540,81 €
Infliximab zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	16 683,94 € 106,40 €
Gesamt:	16 790,34 €
Vedolizumab	14 364,18 €
Ustekinumab	21 143,53 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tabax: 15. Mai 2023)

⁸ Risankizumab 360 mg Patrone ist derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar, daher ist eine Kostendarstellung nicht möglich.

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientenpopulation a und b					
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6,5	650 €

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Risankizumab eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Risankizumab zur Behandlung des Morbus Crohn eingesetzt werden können:

- a) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben
- b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben

Eine Benennung der Kombinationspartner erfolgt in einem weiteren Beschluss. Der Beschlussfassung wird ein schriftliches und mündliches Stellungnahmeverfahren gem. 5. Kapitel § 19 VerfO vorausgehen, im Rahmen dessen die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit erhalten, sich zur geplanten Benennung zu äußern.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen Sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. Juni 2023 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 01. August 2028 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Juni 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Risankizumab
(neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt)**

Vom 15. Juni 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Juni 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 23. Mai 2023 (BAnz AT 03.07.2023 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Risankizumab gemäß dem Beschluss vom 19. Mai 2022 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Risankizumab

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. November 2022):

Skyrizi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen 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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Juni 2023):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)



Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Risankizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ein Wechsel der Therapie auf einen TNF- α -Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitoren (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitoren (Ustekinumab)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Risankizumab gegenüber Ustekinumab:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

- a) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben

Es wurden keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔ : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅ : Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

- b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteile in klinischer Remission (inklusive steroidfreier Remission), Darmsymptome
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile in IBDQ-Gesamtscore und SF-36 körperlicher Summenscore
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:

- ↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑ : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔ : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅ : Es liegen keine Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie SEQUENCE: Risankizumab vs. Ustekinumab

Studiendesign: randomisiert, offen, zweiarmig

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A22-133) und dem Addendum (A23-40), sofern nicht anders indiziert.



Mortalität (bis 9. Dezember 2022)

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 ^a
Gesamtmortalität ^b	222	0 (0,0)	224	0 (0,0)	–

Morbidität (zu Woche 24)^c

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 ^a
Klinische Remission (PRO-2) ^d	222	138 (62,3)	224	107 (47,7)	1,30 [1,09; 1,55]; 0,004
Steroidfreie Remission (PRO-2) ^{c, d}	222	128 (57,5)	224	93 (41,7)	1,36 [1,11; 1,65]; 0,003
Darmsymptome (IBDQ) ^e	222	180 (80,9)	224	142 (63,5)	1,27 [1,13; 1,44]; < 0,001
systemische Symptome (IBDQ) ^e	222	155 (70,0)	224	142 (63,4)	1,11 [0,97; 1,28]; 0,126

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (zu Woche 24)^c

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 ^a
IBDQ-Gesamtscore ^e	222	167 (75,0)	224	134 (59,7)	1,25 [1,09; 1,44]; 0,002
Darmsymptome (IBDQ) ^e	222	180 (80,9)	224	142 (63,5)	1,27 [1,13; 1,44]; –
emotionale Funktion (IBDQ) ^e	222	137 (61,8)	224	112 (50,0)	1,24 [1,04; 1,47]; –
soziale Funktion (IBDQ) ^e	222	161 (72,5)	224	136 (60,5)	1,19 [1,04; 1,37]; –
systemische Symptome (IBDQ) ^e	222	155 (70,0)	224	142 (63,4)	1,11 [0,97; 1,28]; –

Endpunkt	Risankizumab			Ustekinumab			Risankizumab vs. Ustekinumab
	N ^f	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW ^h (SE)	N ^f	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW ^h (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert ^g
SF-36 körperlicher Summenscore (PCS)	187	38,8 (7,0)	10,1 (0,6)	183	38,4 (6,7)	6,8 (0,6)	3,35 [1,97; 4,73]; < 0,001 SMD [95 %-KI] ^h : 0,49 [0,29; 0,70]
SF-36 psychischer Summenscore (MCS) ⁱ	187	37,2 (10,8)	8,1 (0,7)	183	36,6 (10,3)	6,1 (0,7)	1,91 [0,12; 3,69]; 0,036 SMD [95 %-KI] ^h : 0,22 [0,01; 0,42]



Nebenwirkungen

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
UEs gesamt	Keine geeigneten Daten				
SUEs	Keine geeigneten Daten				
Schwere UEs	Keine geeigneten Daten				
Abbruch wegen UEs	Keine geeigneten Daten				

- a RR, KI und p-Wert: generalisiertes lineares Modell mit Log-Link; adjustiert bezüglich Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener Behandlungen mit TNF- α -Antagonisten ($\leq 1, > 1$) und Kortikosteroideinnahme zu Studienbeginn (ja, nein)
- b Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.
- c Fehlende Werte wurden mittels MI ersetzt.
- d operationalisiert als durchschnittliche tägliche Stuhlfrequenz $\leq 2,8$ und durchschnittliche tägliche abdominale Schmerzen ≤ 1 (auf einer Skala von 0 bis 3 entsprechend 0 = kein Schmerz, 1 = mild, 2 = mittelschwer, 3 = schwer) und beide jeweils nicht schlechter als zu Studienbeginn (beim Endpunkt Steroidfreie Remission: bei gleichzeitiger Steroidfreiheit)
- e operationalisiert als Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite (IBDQ-Gesamtscore: 32 bis 224 Punkte; Darm-symptome: 10 bis 70 Punkte; systemische Symptome: 5 bis 35 Punkte; soziale Funktion: 5 bis 35 Punkte; emotionale Funktion: 12 bis 84 Punkte)
- f Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.
- g MW und SE (Änderung zu Woche 24 pro Behandlungsgruppe) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM; adjustiert bezüglich Ausgangswert sowie Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener Behandlungen mit TNF- α -Inhibitoren ($\leq 1, > 1$) und Kortikosteroideinnahme zu Studienbeginn (ja, nein). Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Änderungen von Studienbeginn zu Woche 24 dar.
- h Berechnung des IQWiG basierend auf MD und KI des MMRM
- i Zu den Subskalen des SF-36 liegen keine Daten vor.

Verwendete Abkürzungen:

IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Health Component Summary Score; MD: Mittelwertdifferenz; MI: Multiple Imputation; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: Physical Health Component Summary Score; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form-36; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; TNF: Tumornekrosefaktor

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
- a) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben
ca. 11 350 bis 21 300 Patientinnen und Patienten
- b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben
ca. 7 450 bis 13 950 Patientinnen und Patienten
3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Skyrizi (Wirkstoff: Risankizumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 5. April 2023):
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_de.pdf
- Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Risankizumab ist durch in der Therapie mit Morbus Crohn erfahrene Ärztinnen und Ärzte vorgesehen.
- Bei Patientinnen und Patienten, die nach 24 Wochen keine Anzeichen eines therapeutischen Nutzens zeigen, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.
4. Therapiekosten
- Jahrestherapiekosten:
- a) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben



- b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Risankizumab ²	nicht bezifferbar
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Adalimumab	11 434,41 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	106,40 €
Gesamt:	11 540,81 €
Infliximab	16 683,94 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:	106,40 €
Gesamt:	16 790,34 €
Vedolizumab	14 364,18 €
Ustekinumab	21 143,53 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2023)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie Patientenpopulation Buchstabe a und b					
Infliximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6,5	650 €

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Risankizumab eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Risankizumab zur Behandlung des Morbus Crohn eingesetzt werden können:

- a) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben
- b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben

Eine Benennung der Kombinationspartner erfolgt in einem weiteren Beschluss. Der Beschlussfassung wird ein schriftliches und mündliches Stellungnahmeverfahren gemäß dem 5. Kapitel § 19 der Verfahrensordnung vorausgehen, im Rahmen dessen die betroffenen pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit erhalten, sich zur geplanten Benennung zu äußern.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

² Risankizumab 360 mg Patrone ist derzeit nicht auf dem deutschen Markt verfügbar, daher ist eine Kostendarstellung nicht möglich.



II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. Juni 2023 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. August 2028 befristet.
Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Juni 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 19. Dezember 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Risankizumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. April 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 26. Mai 2023 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Risankizumab (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt) - G



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Risankizumab (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Risankizumab
- **Handelsname:** Skyrizi
- **Therapeutisches Gebiet:** Morbus Crohn (Krankheiten des Verdauungssystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.04.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.04.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerFO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-01-01-D-892)

Modul 1

(PDF 846,29 kB)

Modul 2

(PDF 645,24 kB)

Modul 3A

(PDF 1,73 MB)

Modul 4A

(PDF 5,07 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4A

(PDF 1,18 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,23 MB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Risankizumab (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt) - G
Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Risankizumab (Skyrizi):

Skyrizi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen 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.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Risankizumab:

- Ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)

b) Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Risankizumab:

- ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)

Stand der Information: Oktober 2022

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.04.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 772,75 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.04.2023
 - Mündliche Anhörung: 02.05.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 24.04.2023 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V
Word**

(Word 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.04.2023** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Risankizumab - 2023-01-01-D-892*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 02.05.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 24.04.2023 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juni 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Risankizumab (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt) - G
Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 01.06.2019 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.12.2021 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed (Tipps zur Nutzung)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 2. Mai 2023 um 14:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Risankizumab (D-892)**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	21. April 2023
Pfizer Pharma GmbH	21. April 2023
Sanofi Aventis Deutschland GmbH	21. April 2023
Janssen-Cilag GmbH	21. April 2023
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	24. April 2023
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	24. April 2023
Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG	24. April 2023
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	24. April 2023
Dr. Falk Pharma GmbH	24. April 2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Fr. Wolfram, Natalia	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Haag, Susanne	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Kasper, Hannah	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Marek, Alexander	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS)						
Hr. Prof. Dr. Stallmach, Andreas	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Hr. Dr. Rosien, Ullrich	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Janssen-Cilag GmbH						
Fr. Büttner, Clara	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Heck, Alina	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG						
Hr. PD Dr. Hahn, Andreas	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Kudernatsch, Robert	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Sanofi Aventis Deutschland GmbH						
Hr. Dr. Heimann, Andreas	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Azabdaftari, Denis	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Pfizer Pharma GmbH						
Fr. Kulchytska, Nataliia	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Hänsel, Ivonne	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Dr. Falk Pharma GmbH						
Fr. Schneider, Alexandra	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Heideblut, Uta	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Hr. Dr. Rasch, Andrej	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1. Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	20. April 2023
Stellungnahme zu	Risankizumab / Skyrizi
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p>Einleitung</p> <p>Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V (Bericht-Nr. 1532) von Skyrizi® (Risankizumab) in der Indikation Morbus Crohn (MC) durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (1).</p> <p>Risankizumab wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen 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 (2, 3).</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im beschriebenen Anwendungsgebiet folgende Populationen und zweckmäßige Vergleichstherapie für das Indikationsgebiet festgelegt (4):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Fragestellung</th> <th>Population</th> <th>Zweckmäßige Vergleichstherapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen</td> <td>Ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)^a</td> </tr> </tbody> </table>		Fragestellung	Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie	A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen	Ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab) ^a	<p>Die einleitenden und allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
Fragestellung	Population	Zweckmäßige Vergleichstherapie						
A	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen	Ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab) ^a						

B	Erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen	Ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab) ^a	
<p>a: Ergänzender Hinweis des G-BA (4): 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. Die Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>			
<p>Zusammenfassung zu allgemeinen Aspekten</p> <p>Bei Morbus Crohn handelt es sich um eine chronische, in Schüben verlaufende Darmerkrankung, die durch Entzündungen im Darm und Schädigungen des Darmepithels pathologisch gekennzeichnet ist und Patienten bereits in jungen Jahren treffen kann (5, 6). Das Befallsmuster und das Ausmaß des Befalls variieren stark und prinzipiell können alle Abschnitte des Gastrointestinaltrakts (vom Mund bis zum Anus) in unterschiedlicher Kombination befallen sein (7). Die Erkrankung belastet die Betroffenen dabei nicht nur physisch durch starke und krampfartige abdominale Schmerzen, Diarrhö, unkontrolliertem Stuhldrang, Gewichtsverlust und Fatigue (7-9), sondern beeinträchtigt auch stark die Lebensqualität, das soziale und psychische Wohlergehen, sowie die Fähigkeit den normalen Lebensalltag zu bewältigen (10). Der chronische und unvorhersehbare Verlauf der Erkrankung ist bei den Betroffenen mit erheblichen psychosozialen Belastungen verbunden und bedeutet meist eine jahrzehntelange Beeinträchtigung aller Lebensbereiche. Sportliche Aktivitäten, Reisen, Partnerschaften, die Bewältigung des Berufsalltags und damit die Fähigkeit zur unabhängigen Lebensführung sind eingeschränkt und werden von der Erkrankung stark in Mitleidenschaft gezogen (10-12). Die Therapieoptionen für MC sind limitiert und es besteht weiterhin ein hoher Bedarf an innovativen Therapiealternativen, da ein großer Anteil der Patienten auf die Therapie unzureichend</p>			

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>anspricht bzw. das Ansprechen verliert und somit eine langanhaltende Remission nicht erreicht werden kann (13-18). Und dies trotz der in der Versorgung regelhaft angewendeten Hochdosierungen der zugelassenen Biologikatherapien (19-21).</p> <p>Bei Risankizumab handelt es sich um einen humanisierten monoklonalen anti-Immunglobulin G1 (IgG1)-Antikörper, der spezifisch mit hoher Affinität an die p19-Untereinheit des Zytokins Interleukin (IL)-23 bindet (22). Eine Behandlung mit Risankizumab führt bei erwachsenen Patienten mit einem mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn unabhängig vom Biologika-Vorbehandlungsstatus zu einer sehr guten und schnellen Wirksamkeit bei insgesamt sehr guter Verträglichkeit (23-25). Dies zeigt sich für bioerfahrene Betroffene eindrucksvoll anhand der Ergebnisse der SEQUENCE-Studie (26-30), in der sich zahlreiche, statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile im direkten Vergleich zu Ustekinumab zeigen. Zusätzlich zu dem im Dossier vorgelegten ersten Datenschnitt, der 50 % der randomisierten Patienten umfasst (Interim Lock 1), wird im Rahmen dieser Stellungnahme ein weiterer präspezifizierter Datenschnitt vorgelegt (HTA Interim Datalock, 12.01.2023, 88 %-Population), der die Überlegenheit von Risankizumab gegenüber Ustekinumab deutlich untermauert (siehe spezifischer Aspekt 4 sowie (28, 31)). Die eindrucksvollen Ergebnisse lassen sich an dieser Stelle vorab wie folgt zusammenfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risankizumab zeigt im direkten Vergleich mit Ustekinumab statistisch signifikante Vorteile bei der klinischen Remission, der steroidfreien klinischen Remission, der endoskopischen Remission (Mukosaheilung), sowie einer hohen Rate an Steroidfreiheit zu Woche 24. 	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Risankizumab reduziert den belastenden Durchfall sowie die starken Abdominalschmerzen im Vergleich zu Ustekinumab deutlich und erreicht damit eine für den Patienten spürbare Verbesserung.• Hospitalisierungen (jegliche Ursache sowie MC-bedingt) treten unter Risankizumab in erheblichem Maße und statistisch signifikant seltener auf als unter Ustekinumab.• Risankizumab führt zu einer deutlichen Verbesserung der krankheitsbezogenen sowie allgemeinen Lebensqualität und setzt damit neue Maßstäbe in der Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven MC.• Auch bei den SUE zeigt sich ein signifikanter Vorteil von Risankizumab.• Der Vielzahl an deutlich positiven Effekten mit teils erheblichem Ausmaß aus den Bereichen Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen stehen keine negativen Effekte gegenüber.• Die beschriebenen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Effekte lassen sich in unterschiedlichen Auswertungen und Operationalisierungen bestätigen, einschließlich der vom IQWiG angeforderten zusätzlichen Sensitivitätsanalysen (IQWiG-Population). <p>Insgesamt zeigt sich basierend auf den beiden durchgeführten Datenschnitten der SEQUENCE-Studie, dass eine Behandlung mit Risankizumab zu einer bisher noch nicht erreichten patientenrelevanten Verbesserung hinsichtlich einer Mehrzahl relevanter kurz- und langfristiger Therapieziele führt. Risankizumab zeigt eine deutliche Überlegenheit gegenüber Ustekinumab und bietet daher den schwer betroffenen bioerfahrenen Patienten einen</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>deutlichen Mehrwert, der die Ableitung eines erheblichen Zusatznutzens rechtfertigt.</p>	
<p>Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 03.04.2023 veröffentlicht (1). Neben den oben angeführten allgemeinen Aspekten adressiert AbbVie die folgenden spezifischen Aspekte der Nutzenbewertung, die für die Bewertung der vorliegenden Evidenz und die Ableitung des Zusatznutzens von hoher Bedeutung sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigten Endpunkte sind für die Bewertung im Indikationsgebiet MC relevant und daher einzuschließen 2. Kritik des IQWiG an der im Dossier verwendeten Analysepopulation ist nicht sachgerecht 3. Die Endpunkte zur Erfassung der Hospitalisierungen (jegliche Ursache und MC-bedingt) sind bei der Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen 4. Risankizumab zeigt einen erheblichen Zusatznutzen bei bioerfahrenen Patienten (Population B) – insbesondere unter Berücksichtigung des neu vorgelegten Datenschnitts der SEQUENCE-Studie 5. Erläuterung zur Behandlung von Risankizumab in der Erhaltungstherapie 6. Ersetzung der fehlenden Werte bei PRO-2 (klinischer Remission) ist methodisch korrekt 7. Der Umgang mit ersetzten Werten ist sachgerecht. Damit sind die im Dossier vorgelegten Analysen für die Endpunkte zur Morbidität und 	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Nutzenbewertung geeignet.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.I.26 Zeile 15 ff	<p>1. Die in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigten Endpunkte sind für die Bewertung im Indikationsgebiet MC relevant und daher einzuschließen</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In der Nutzenbewertung hat das IQWiG lediglich eine Auswahl der für die vollständige Bewertung des Behandlungserfolgs von Risankizumab im Indikationsgebiet MC notwendigen Endpunkte eingeschlossen. Zudem wird die Nichtberücksichtigung der Endpunkte – trotz ausführlicher Begründung zur Relevanz und Validität der Endpunkte im Dossier – nur selektiv kommentiert. Folgende Endpunkte und Operationalisierungen gingen nicht in die Bewertung des IQWiG ein:</p> <p>Endpunkte zur Morbidität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Remission (CDAI < 150) • Steroidfreie klinische Remission (PRO-2 Remission bzw. CDAI < 150 und jeweils keine Steroideinnahme) • Steroidfreiheit (Steroide = 0) 	<p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Klinische Remission (PRO-2)</i></p> <p>In der vorliegenden Bewertung 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.</p> <p>Für den Endpunkt klinische Remission, erhoben mit dem PRO-2, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab.</p> <p><i>Steroidfreie Remission (PRO-2)</i></p> <p>Der Endpunkt steroidfreie Remission wurde operationalisiert als durchschnittliche tägliche Stuhlfrequenz ≤ 2,8 und durchschnittliche tägliche abdominale Schmerzen ≤ 1 und beide</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Klinisches Ansprechen (PRO-2 [Klinisches Ansprechen PRO-2, Erweitertes klinisches Ansprechen PRO-2, PRO-2 Verringerung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite]; Verbesserung des CDAI um > 100 Punkte) • Stuhlfrequenz (Anteil der Patienten mit Verringerung der tagesdurchschnittlichen SF um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite) • Abdominale Schmerzen (Anteil der Patienten mit Verringerung der tagesdurchschnittlichen AP-Werts um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite sowie Anteil der Patienten mit einem tagesdurchschnittlichen AP-Wert von 0 [Schmerzfreiheit]) • Mukosaheilung (endoskopisches Ansprechen, endoskopische Remission, ulkusfreie Endoskopie, tiefe Remission) • Hospitalisierungen (jegliche Ursache bzw. MC-bedingt) <p>Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität:</p> <ul style="list-style-type: none"> • IBDQ Subscore Sozialfunktion • IBDQ Subscore emotionale Funktion • IBDQ Remission (IBDQ ≥ 170) <p>Die nicht berücksichtigten Endpunkte decken wesentliche Therapieziele in der Indikation Morbus Crohn ab und sind zur Beurteilung des Behandlungserfolgs essentiell (7, 32-34). So heißt es beispielsweise in der aktuellen S3-Leitlinie: „Ziele der Therapie</p>	<p>jeweils nicht schlechter als zu Studienbeginn bei gleichzeitiger Steroidfreiheit zu Woche 24.</p> <p>Obwohl unklar bleibt, bei wie vielen Patientinnen und Patienten eine Therapie ausschließlich mit topischen Kortikosteroiden erfolgte, wird der Endpunkt als patientenrelevant erachtet. Die Freiheit der Gabe von Steroiden wird als übergeordnetes Therapieziel in der Behandlung des Morbus Crohn gesehen. Auch wenn systemische Glukokortikoide grundsätzlich ein höheres Nebenwirkungsprofil haben, wird auch die Freiheit von topischen Glukokortikoiden angestrebt. Dies wurde durch die Stellungnehmer in der mündlichen Anhörung bestätigt. Es verbleiben allerdings Unsicherheiten, da zu Studienbeginn nur 25 % der Patienten Kortikosteroide erhalten haben. Zudem liegen mit der vorliegenden Operationalisierung zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts keinerlei Informationen über die Dauer der Steroidfreien Remission vor.</p> <p>Für den Endpunkt Steroidfreie Remission, erhoben mit dem PRO-2, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab.</p> <p><i>Hospitalisierung (krankheitsspezifische Hospitalisierung und Gesamthospitalisierung)</i></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>sind nicht nur allein die klinische Remission, sondern eine steroidfreie Remission, eine normale Lebensqualität und eine Reduktion von M. Crohn-bedingten Komplikationen, wie zum Beispiel Hospitalisierungen oder Operationen. In diesem Zusammenhang spielt auch die Mukosaheilung eine wichtige Rolle, da in verschiedenen Studien gezeigt werden konnte, dass eine Heilung der Mukosa mit geringeren Raten von Hospitalisierung und Operationen einhergeht“ (7).</i></p> <p>Gemäß der international konsentierten STRIDE-II-Empfehlungen stellt das Erreichen der in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigten klinischen Remission das wichtigste Therapieziel zur Behandlung des MC dar (33). Der CDAI erfasst wesentliche patientenrelevante Komponenten der Erkrankung, inklusive (abdominale) Schmerzen, Stuhlfrequenz, Allgemeinbefinden und Fistelbildung (35) und gilt auch weiterhin als etablierter Standard zur Ermittlung der Krankheitsaktivität in klinischen Studien (36, 37). Der Score wird dabei maßgeblich von den drei patientenberichteten Komponenten (Stuhlfrequenz, Abdominalschmerzen, Allgemeinbefinden) bestimmt (38). Vergleichbare Instrumente zur Erfassung der klinischen Remission werden auch in anderen Nutzenbewertungen mit dem Verweis darauf, dass sie ein gemäß Leitlinien primäres Therapieziel darstellen, als patientenrelevant anerkannt (z. B. der Clinical Disease Activity Index [CDAI] in der Rheumatoiden Arthritis (39)).</p>	<p>Insgesamt ist nicht hinreichend sichergestellt, dass der Endpunkt krankheitsspezifische Hospitalisierung tatsächlich überwiegend schwere durch Morbus Crohn bedingte Ereignisse abbildet. Daher wird er im vorliegenden Fall nicht für die Bewertung herangezogen. Des Weiteren ist davon auszugehen, dass auch Daten unter Folgetherapie in die Auswertungen eingingen, wobei unklar bleibt ob Hospitalisierungen ggf. auch zur Einleitung von Folgetherapien erfolgten. Beides betrifft auch den Endpunkt Gesamthospitalisierung, weswegen dieser nicht sinnvoll interpretierbar ist und ebenfalls im vorliegenden Fall nicht herangezogen wird.</p> <p><i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)</i> Zusätzlich zum Gesamtscore (siehe Ausführungen zur Lebensqualität) werden die 2 Subcores Darmsymptome und systemische Symptome des IBDQ zur Beurteilung der Symptomatik herangezogen.</p> <p><i>Darmsymptome (IBDQ)</i> Für den Endpunkt Darmsymptome, erhoben mit dem entsprechenden Subscore des IBDQ, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Beratungsgespräch mit dem G-BA wurden zudem die Endpunkte Schmerzen, Stuhlfrequenz, klinische Remission sowie Hospitalisierungen explizit als patientenrelevante Endpunkte eingestuft und deren Erhebung und Verwendung damit für die Nutzenbewertung empfohlen (4).</p> <p>Auch wenn die beiden Symptome Durchfall sowie Abdominalschmerz bereits über die Darstellung der PRO-2 Remission in die Nutzenbewertung einfließen, wird eine separate Berücksichtigung der Einzelsymptome als hochgradig relevant erachtet. Die Einzelsymptome – operationalisiert anhand der vom IQWiG geforderten patientenindividuellen Verbesserung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite bzw. Schmerzfreiheit (AP = 0) – ermöglichen eine differenziertere Bewertung des Zusatznutzens und seines Ausmaßes bezogen auf die einzelnen Symptome und die getrennte Betrachtung der Einzelkomponenten wird auch von der EMA empfohlen (37).</p> <p>Eine umfangreiche Beurteilung der Symptomatik bzw. deren Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten ermöglichen auch die 4 Subskalen des IBDQ. Eine separate Auswertung von lediglich 2 der 4 Subskalen – wie vom IQWiG in der Nutzenbewertung vorgenommen – ist nicht nachvollziehbar und entspricht auch nicht den Vorgaben des Auswertungsmanuals, in dem explizit neben dem Gesamtscore die zusätzliche Auswertung aller 4 Subskalen als Option vorgesehen ist</p>	<p><i>Systemische Symptome (IBDQ)</i> Für den Endpunkt systemische Symptome, erhoben mit dem entsprechenden Subscore des IBDQ, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><u>Lebensqualität</u> <i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)</i> Der IBDQ ist ein verbreitetes und validiertes krankheitsspezifisches Instrument in der vorliegenden Indikation Morbus Crohn. 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. Die Gesamtpunktzahl (IBDQ Gesamtscore) reicht von 32 bis 224 Punkten. Für die 4 Domänen können separate Subscores berechnet werden. Der IBDQ Gesamtscore wird der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zugeordnet.</p> <p><i>IBDQ-Gesamtscore</i></p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(40). Die Subskalen wurden auch bereits in der Vergangenheit in Nutzenbewertungen vollständig herangezogen (41). In der aktuellen IQWiG-Nutzenbewertung flossen die folgenden Subskalen jedoch nicht separat ein: Die emotionale Funktion, die die Auswirkungen der Erkrankung auf die emotionale Situation der Patienten erfasst (mit der Erkrankung assoziierte Angst, Isolation, Depression und Peinlichkeit) sowie die Subskala zur sozialen Funktion, die die Beeinflussung des Soziallebens durch die Erkrankung erfasst (z.B. Treffen mit Freunden, Möglichkeit das Haus zu verlassen). Damit erfassen beide vom IQWiG weggelassenen Subskalen relevante Aspekte zur Beurteilung eines Therapieerfolgs und sollten bei der Ableitung des Zusatznutzens analog zu den Subskalen Darmfunktion sowie systemische Symptome ebenfalls betrachtet werden. Zusätzlich wird die Berücksichtigung der Auswertung der Patienten mit einem IBDQ ≥ 170 als relevante Operationalisierung erachtet, die in klinischen Studien regelhaft als Grenze zur Definition einer Remission herangezogen wird (42, 43). Ein weiterer patientenrelevanter und gemäß Leitlinien empfohlener Endpunkt (7, 32, 33), der ebenfalls nicht berücksichtigt wurde, stellt die Steroidfreiheit dar. Die Relevanz der Steroidfreiheit wird umfangreich unter dem spezifischen Aspekt 3 (Analysepopulation) dargelegt. Auch der G-BA sieht die Reduktion der Dosierung der Kortikosteroide unter die sogenannte</p>	<p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem IBDQ-Gesamtscore, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab.</p> <p><i>Short Form (36) Health Survey (SF-36)</i> Der SF-36 ist ein krankheitsunspezifisches Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p><i>SF-36 körperlicher Summenscore (PCS)</i> Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem SF-36 körperlicher Summenscore (PCS), zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2]. Dies wird als klinisch relevanter Effekt interpretiert.</p> <p><i>SF-36 psychischer Summenscore (MCS)</i> Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem SF-36 psychischer Summenscore (MCS), zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Cushingschwelle als ein relevantes Surrogat für die Vermeidung kortikosteroidinduzierter Nebenwirkungen an (4). Entsprechend wird die vollständige Reduktion der Kortikosteroide (Steroide = 0) in der vorliegenden Nutzenbewertung daher ebenfalls als relevanter Endpunkt in der Indikation erachtet. In zurückliegenden Nutzenbewertungen wurde die Reduktion von systemischen Kortikosteroiden vom G-BA auch bereits als Endpunkt anerkannt (z. B. (44, 45)). Daher wird die Nichtberücksichtigung dieses Endpunkts mit Blick auf die Bedeutung der Steroidfreiheit für Patienten und die Bewertung des Endpunkts durch den G-BA kritisch und als nicht sachgerecht angesehen.</p> <p>Auch sind die endoskopischen Endpunkte (Mukosaheilung) gemäß STRIDE-Konsensus ein wichtiges Therapieziel für Patienten mit MC (33). Die derzeit zugelassenen Biologika erreichen jedoch nur bedingt eine Mukosaheilung (46-48). Die Mukosaheilung hat einen entscheidenden positiven Einfluss auf das Langzeitergebnis von Patienten mit Morbus Crohn: So zeigen Patienten mit Mukosaheilung beispielsweise eine anhaltende Remission (49, 50), eine verringerte Hospitalisierungsrate (51) und müssen weniger oft operiert werden (50, 52, 53). Dieser Zusammenhang ist medizinisch plausibel, da die fortlaufende Entzündungsaktivität zu kumulativen Gewebeschädigungen führt, die mitverantwortlich für die belastenden Symptome (z. B. Durchfall, Schmerzen, Fatigue) und die Langzeitfolgen (z.B. Stenosen, Operationen) sind. Dieser</p>	<p>jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2]. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt klinisch relevant ist.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusammenhang wird auch bei Betrachtung des mit der Stellungnahme nachgereichten zweiten Datenschnitts der SEQUENCE-Studie sehr deutlich (siehe spezifischer Aspekt 4): Die eindrücklichen Mukosaheilungsraten – erhoben anhand mehrerer Operationalisierungen – spiegeln sich auch in einer erheblichen Reduktion der Hospitalisierungen wider.</p> <p>Ebenso ist der Einschluss der Endpunkte zur Hospitalisierung in der Indikation von enormer Wichtigkeit und Hospitalisierungen wurden auch vom G-BA patientenrelevant eingestuft (4, 7, 54). Die Patientenrelevanz der Hospitalisierungen sowie die Kritik des IQWiGs hinsichtlich der MC-bedingten Hospitalisierungen werden ausführlich separat unter dem spezifischen Aspekt 3 adressiert.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die vom IQWiG nicht eingeschlossenen, aber im Indikationsgebiet patientenrelevanten Endpunkte klinische Remission, steroidfreie klinische Remission (PRO-2 Remission bzw. CDAI < 150 und keine Steroideinnahme), klinisches Ansprechen, Steroidfreiheit, Stuhlfrequenz, Abdominale Schmerzen, Mukosaheilung, Hospitalisierungen sowie sämtliche Auswertungen des IBDQ zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität müssen aus medizinischer und Patienten-Perspektive sowie unter Berücksichtigung aktueller Therapieziele in die Bewertung des Zusatznutzens eingehen.</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.31, Zeile 17ff.	<p>2. Kritik des IQWiG an der im Dossier verwendeten Analysepopulation ist nicht sachgerecht</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Umgang mit nicht zulassungsgemäß behandelten Patienten im Risankizumab-Arm</p> <p>Die SEQUENCE-Studie startete im Jahr 2020, bevor die final zugelassene Dosierung für Risankizumab feststand. Zu Studienbeginn waren mit 1200 mg in der Induktions- und 180 mg in der Erhaltungsphase auch Risankizumab-Dosierungen vorgesehen, die nicht der aktuellen Fachinformation entsprechen. Basierend auf den Ergebnissen der Zulassungsstudien ADVANCE, MOTIVATE und FORTIFY wurden die zugelassenen Dosierungen von 600 mg Risankizumab in der Induktionsphase und 360 mg Risankizumab in der Erhaltungsphase im Rahmen der Dosisfindung final festgelegt (55). Nachdem die finale Dosierung feststand, wurden auch die Dosierungen im Protokoll der SEQUENCE-Studie frühzeitig an die Vorgaben der Fachinformationen angepasst (2, 3). Die bis dahin eingeschlossenen Patienten, die mit einer von der Fachinformation abweichenden Dosierung behandelt wurden (N = 7), wurden wie im Statistischen Analyseplan der SEQUENCE-Studie beschrieben aus</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>den Analysen ausgeschlossen (ITTA1-Population (30)). Um nur die zulassungsgemäß behandelten Patienten in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen, wurde diese Analysepopulation für die Nutzenbewertung als adäquat angesehen und im Dossier dargestellt. Da bis zur Änderung des Protokolls lediglich 7 Patienten mit den nicht zulassungskonformen Dosierungen behandelt wurden (entspricht ca. 5 % der im Risankizumab-Arm bis zum Interim Lock 1 eingeschlossenen Patienten), und diese Patienten zudem zufällig fehlten (missing at random), ist nicht davon auszugehen, dass der Ausschluss dieser Patienten die Strukturgleichheit der Behandlungsarme infrage stellt. Die Patientencharakteristika zu Studienbeginn zeigen keine bedeutenden Unterschiede und wurden auch vom IQWiG als weitgehend vergleichbar eingestuft (1). Leichte Imbalancen bei einzelnen Patientencharakteristika (wie hier vom IQWiG erwähnt hinsichtlich der Kortikosteroidbehandlung zu Studienbeginn), können auch rein zufällig in randomisierten Studien auftreten (56). Auch in anderen Nutzenbewertungen zeigten sich in den eingeschlossenen RCTs gelegentlich Imbalancen hinsichtlich einzelner Patientencharakteristika (einschließlich Stratifizierungsfaktoren), die nicht weiter kommentiert wurden (57, 58).</p> <p>Auch wenn AbbVie weiterhin der Meinung ist, dass es für die Nutzenbewertung adäquat ist, die 7 nicht zulassungsgemäß</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>behandelten Patienten im Risankizumab-Arm auszuschließen, wurde die Kritik des IQWiG bei der Aufbereitung des neu vorgelegten Datenschnitts (HTA Interim Datalock) ergänzend berücksichtigt und alle Patienten in beiden Armen ausgeschlossen, die während des Zeitraums randomisiert wurden, in dem die nicht ausgewählten Risankizumab-Dosierungen zugewiesen wurden (siehe Definition der IQWiG-Population sowie (31)). Wie zu erwarten unterscheiden sich diese Ergebnisse nicht wesentlich von denjenigen der präspezifizierten Analysepopulation (siehe kurze Zusammenfassung der Ergebnisse am Ende dieses Abschnitts sowie (28, 31)).</p> <p>Umgang mit Patienten mit erstmaliger oder im Vergleich zu Studienbeginn erhöhter Steroideinnahme (Steroid Intercurrent Events)</p> <p>Gemäß der im SAP präspezifizierten Analysen wurden für die im Dossier vorgelegten Auswertungen Patienten, bei denen während der Studie eine Einnahme von Kortikosteroiden initiiert wurde oder eine Erhöhung der Kortikosteroiddosierung über das individuelle Baselinenniveau hinaus erforderlich war (= Steroid Intercurrent Event), in allen Wirksamkeitsendpunkten als Non-Responder gewertet (30). Dieses Vorgehen wurde in der Nutzenbewertung als nicht sachgerecht kritisiert, da gemäß den Ausführungen des IQWiG Kortikoide „im vorliegenden Anwendungsgebiet Teil der</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Therapiestrategie“</i> seien. Folglich seien die betroffenen Patienten, für die Werte zum Analysezeitpunkt vorliegen und die weiter mit einem Biologikum behandelt wurden, auch in den Analysen mit ihren tatsächlich beobachteten Werten zu berücksichtigen.</p> <p>AbbVie vertritt unter Berücksichtigung aktueller klinischer Leitlinien sowie methodischer Vorgaben zur sinnvollen Interpretation von Studieneffekten die Meinung, dass eine Kortikosteroidgabe unter Biologikatherapie nicht als Bestandteil der Therapiestrategie anzusehen ist und begründet dies nachfolgend:</p> <p>Gemäß aktueller Leitlinien wird das Erreichen einer steroidfreien klinischen Remission als ein wichtiges Therapieziel angesehen (7, 32, 33). Steroide werden in der Therapie des MC breit für die Induktion der Remission verwendet, zeigen jedoch keine Effektivität in der Remissionserhaltung (59). Gerade für eine Langzeitanwendung ist das Nebenwirkungsprofil dieser Medikamente ein Problem (60). Es konnte gezeigt werden, dass unter der Langzeitanwendung von Kortikosteroiden in der Indikation Morbus Crohn vermehrt schwere und irreversible Nebenwirkungen wie z. B. Hypertonie, Diabetes, Osteoporose und Katarakte auftreten sowie das Infektionsrisiko erhöht ist (61-63). Selbst bei einer Kurzzeittherapie mit Niedrigdosen von Kortikosteroiden können bereits Nebenwirkungen auftreten (64). Daher werden diese von der aktuellen S3-Leitlinie sowie der</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>europäischen Leitlinie der ECCO auch nicht für die Remissionserhaltung empfohlen (7, 32). Eine Initiierung von Kortikosteroiden oder eine Erhöhung der Kortikosteroiddosierung über das individuelle Baseline-niveau hinaus war daher in der Studie gemäß Vorgaben des Studienprotokolls nicht erlaubt und wurde in den Analysen folgerichtig als Hinweis auf ein Therapieversagen angesehen. Die Patienten wurden entsprechend als Non-Responder in den Wirksamkeitsendpunkten ersetzt.</p> <p>Das in der Studie gewählte Vorgehen entspricht auch internationalen Empfehlungen zur Harmonisierung der Beurteilungskriterien von Human-Arzneimitteln bei der aufgetretene Ereignisse, die sich auf die Interpretation der Effekte auswirken (Intercurrent Events), in der Auswertung adäquat zu adressieren sind (65). Die Kortikosteroidgabe ist in der vorliegenden Situation eindeutig als direkte Folge der Behandlung bzw. Ausdruck eines Krankheitsschubs, welcher mit der aktuellen Prüfmedikation nicht ausreichend kontrolliert werden konnte, zu werten (7, 66). Berücksichtigt man die Patienten mit einem Steroid Intercurrent Event anhand ihrer tatsächlich erhobenen Werte, ist nicht mehr zu differenzieren, ob ein in der Studie auftretender Effekt auf die Intervention selbst oder auf die Steroidgabe zurückzuführen ist. Auch in der EMA-Leitlinie zur Untersuchung von Arzneimitteln in der Indikation MC wird der Einsatz einer Rescue Therapie und hier speziell der Einsatz von Kortikosteroiden klar als</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapieversagen klassifiziert (37), das auch als solches in die Auswertung eingehen soll (composite strategy). Von einer Auswertung der Patienten mit Steroid Intercurrent Event anhand der tatsächlich erhobenen Werte nach Kortikosteroidgabe wird explizit abgeraten („<i>treatment policy strategy should not be used</i>“).</p> <p>Zudem waren bei dem im Dossier vorgelegten Datenschnitt (Interim Lock 1) der Studie SEQUENCE insgesamt nur 9 Patienten im Ustekinumab-Arm von einem Steroid Intercurrent Event betroffen. Es wird daher davon ausgegangen, dass die Studienergebnisse nicht wesentlich durch den Umgang mit Patienten mit Steroid Intercurrent Events beeinflusst wurden. Die Tatsache, dass alle Patienten mit einem Steroid Intercurrent Event im Ustekinumab-Arm waren, kann zusätzlich als Indiz für die unterlegene Wirksamkeit von Ustekinumab angesehen werden. Auch wenn AbbVie das in der Studie geplante und im Dossier vorgelegte Vorgehen, Patienten mit einem Steroid Intercurrent Event als Non-Responder zu werten, weiterhin als sachgerecht, medizinisch sinnvoll und methodisch korrekt betrachtet, wurde dennoch die Kritik des IQWiG bei der Aufbereitung des neu vorgelegten Datenschnitts (HTA Interim Datalock) berücksichtigt und ergänzende Analysen berechnet (siehe Definition der IQWiG-Population sowie (31)). Wie zu erwarten unterscheiden sich diese Ergebnisse nicht wesentlich von denjenigen der präspezifizierten</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Analysepopulation (siehe kurze Zusammenfassung der Ergebnisse am Ende dieses Abschnitts sowie (28, 31)).</p> <p>Patienten mit TNF-α-Antagonisten Vortherapien Gemäß Einschlusskriterium der Studie SEQUENCE mussten alle Patienten mit einem TNF-α-Inhibitor vorbehandelt sein (29). In der Nutzenbewertung wurde zur Charakterisierung der Studienpopulation die im Studienbericht aufgeführte Kategorisierung dargestellt (Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-α-Inhibitoren ≤ 1 bzw. >1), die mit einer Unsicherheit hinsichtlich der Anzahl an Patienten ohne Vortherapie mit einem TNF-α-Inhibitoren verbunden ist. Daher wurde für den neu vorgelegten Datenschnitt (HTA Interim Datalock) eine differenziertere Darstellung gewählt (siehe Tabelle 3) aus der hervorgeht, dass insgesamt lediglich 2 Patienten vor Studienbeginn noch keine vorangegangene fehlgeschlagene Therapie mit einem TNF-α-Inhibitoren erhalten haben. Auch hier ist nicht zu erwarten, dass sich die Ergebnisse durch den Einschluss der beiden Patienten, die formal der Teilpopulation A zuzuordnen sind, wesentlich verändern würden.</p> <p>Neu definierte Analysepopulation unter Berücksichtigung der IQWiG-Kritik (IQWiG-Population)</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Kritik des IQWiG an der im Dossier vorgelegten Analysepopulation wurde aufgegriffen und für den in der Stellungnahme neu vorgelegten Datenschnitt (HTA Interim Datalock) als Sensitivitätsanalyse wie folgt berücksichtigt und der Stellungnahme angehängt (31):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurden in beiden Analysearmen diejenigen Patienten nicht berücksichtigt, die während des Zeitraums randomisiert wurden, in dem die nicht zulassungskonformen Risankizumab-Dosierungen zugewiesen wurden. Das betrifft insgesamt 10 Patienten im Risankizumab-Arm und 10 Patienten im Ustekinumab-Arm. • Die Patienten mit einem Steroid Intercurrent Event gehen mit den in der Studie erhobenen Ergebnissen in die Analysen ein (2 Patienten im Risankizumab-Arm und 16 Patienten im Ustekinumab-Arm [HTA Interim Datalock]). <p>Die Patientencharakteristika sind dabei auch in der IQWiG-Population zwischen den beiden Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Es ist daher nicht davon auszugehen, dass die Strukturgleichheit durch die Beschränkung der Population auf die zulassungsgemäß behandelten Patienten gefährdet war. Unter Berücksichtigung des neu vorgelegten Datenschnitts mit insgesamt deutlich mehr Patienten, relativiert sich die Anzahl der 7 nicht</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zulassungskonform behandelten Patienten auch zusätzlich ($\pm 3,1$ % der Patienten im Risankizumab-Arm). Für die Ableitung des Zusatznutzens wird wie vorangehend beschrieben weiterhin die a priori gemäß Studienprotokoll definierte Analysepopulation (ITT1H-88 %-Population) als relevant erachtet und der neue Datenschnitt entsprechend primär anhand dieser Population vorgelegt (siehe spezifischer Aspekt 4). Es ist jedoch auch nach Sichtung der Ergebnisse der IQWiG-Population ersichtlich, dass sich die Studienergebnisse – wie zu erwarten – nicht wesentlich von denjenigen unterscheiden, die für die ITT1H-88 %-Population beobachtet werden (28, 31). Risankizumab zeigt auch in der IQWiG-Population im direkten Vergleich mit Ustekinumab deutliche, statistisch signifikante Vorteile von Risankizumab bei der klinischen Remission, der steroidfreien klinischen Remission, der endoskopischen Remission (Mukosaheilung) sowie der Steroidfreiheit. Ebenso zeigen sich statistisch signifikante und damit für die Patienten spürbare Vorteile hinsichtlich der Reduktion der belastenden Symptomatik, der Hospitalisierungen (jegliche Ursache und MC-bedingt) und eine erhebliche Verbesserung der Lebensqualität. Auch bei den SUE zeigt sich ein signifikanter Vorteil von Risankizumab. Der Vielzahl an positiven Effekten mit teils erheblichem Ausmaß aus den Bereichen Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nebenwirkungen stehen auch in dieser Population keine negativen Effekte gegenüber.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Kritik des IQWiG an der im Dossier vorgelegten Analysepopulation wird als nicht sachgerecht angesehen. AbbVie vertritt weiterhin die Auffassung, dass die präspezifizierte Analysepopulation aus medizinischer und methodischer Perspektive adäquat ist und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden muss. Wie zu erwarten unterscheiden sich die Ergebnisse der ergänzend vorgelegten IQWiG-Population jedoch auch nicht wesentlich von denjenigen der präspezifizierten Analysepopulation.</p>	
I.29, Zeile 6ff	<p>3. Die Endpunkte zur Erfassung der Hospitalisierungen (jegliche Ursache und MC-bedingt) sind bei der Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG berücksichtigt die krankheitsbedingten Hospitalisierungen in der Nutzenbewertung nicht und begründet dies damit, dass aus dem Dossier nicht ersichtlich ist, wie die krankheitsbezogenen Ereignisse adjudiziert wurden. Die Gesamthospitalisierung wird lediglich ergänzend in Anhang C der</p>	<p><i>Hospitalisierung (krankheitsspezifische Hospitalisierung und Gesamthospitalisierung)</i></p> <p>Insgesamt ist nicht hinreichend sichergestellt, dass der Endpunkt krankheitsspezifische Hospitalisierung tatsächlich überwiegend schwere durch Morbus Crohn bedingte Ereignisse abbildet. Daher wird er im vorliegenden Fall nicht für die Bewertung herangezogen. Des Weiteren ist davon auszugehen, dass auch Daten unter Folgetherapie in die Auswertungen eingingen, wobei unklar bleibt ob Hospitalisierungen ggf. auch zur Einleitung von Folgetherapien erfolgten. Beides betrifft auch den Endpunkt Gesamthospitalisierung, weswegen dieser nicht sinnvoll</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nutzenbewertung dargestellt und fließt somit aktuell auch nicht in die Ableitung des Zusatznutzens ein. Hospitalisierungen (jeglicher Ursache und vor allem MC-bedingte) stellen für den Patienten immer eine starke Belastung sowie eine Einschränkung des alltäglichen Lebens dar und sind damit – auch gemäß G-BA – direkt patientenrelevant (4, 7, 54). Für den in der Stellungnahme neu vorgelegten Datenschnitt (HTA Interim Datalock, siehe spezifischer Aspekt 4) werden die folgenden, weiteren Analysen zu den aufgetretenen Hospitalisierungen (gesamt und MC-bedingt) vorgelegt, die die Patientenrelevanz der Ereignisse eindeutig untermauern (siehe Anhang 2):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeit bis zur ersten Hospitalisierung einschließlich Kaplan-Meier-Kurven • Schweregrad der Hospitalisierungen • Dauer der Hospitalisierungen • Hospitalisierung der Patienten in deutschen Studienzentren zur Abbildung des relevanten Versorgungskontexts <p>Für die Endpunkte zur Erfassung der Hospitalisierungen (jegliche Ursache und MC-bedingt) zeigen sich im neu vorgelegten Datenschnitt (HTA Interim Datalock, siehe spezifischer Aspekt 4) deutliche statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Risankizumab (siehe Tabelle 1). Damit wurde der positive Trend, der sich schon anhand der im Dossier vorgelegten Daten (Interim</p>	<p>interpretierbar ist und ebenfalls im vorliegenden Fall nicht herangezogen wird.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Lock 1) gezeigt hat, klar bestätigt: während nur 5,3 % der Patienten eine Hospitalisierung (jegliche Ursache) unter Risankizumab hatten, wurden 12,8 % der Patienten im Ustekinumab-Arm hospitalisiert. Betrachtet man nur die MC-bedingten Hospitalisierungen, so ist der Vorteil von Risankizumab noch größer (2,2 % vs. 9,0 %). Damit haben sich die Hospitalisierungsraten (jegliche Ursache) mehr als halbiert und bei Betrachtung der Hospitalisierungen (MC-bedingt) zeigt sich im direkten Vergleich sogar eine Reduktion der Hospitalisierungen um ca. 75 % zum Vorteil von Risankizumab (RR [95 %-KI]; p-Wert: 0,26 [0,10; 0,67]; 0,0055). Ergänzend wurde für den in der Stellungnahme vorgelegten Datenschnitt auch die Zeit bis zum Auftreten der ersten Hospitalisierung betrachtet und für beide Operationalisierungen (jegliche Ursache und MC-bedingt) zeigen sich wesentliche statistisch signifikante Vorteile von Risankizumab (siehe Tabelle 8). Auch die Kaplan-Meier Kurven trennen sich früh und deutlich und visualisieren damit den Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab klar (siehe Abbildung 1 und Abbildung 2).</p> <p>Um die Patientenrelevanz der in der Studie aufgetretenen Hospitalisierungen zu untermauern, wurden die Hospitalisierungsereignisse (jegliche Ursache und MC-bedingt) hinsichtlich ihres Schweregrads aufgeschlüsselt (SUE bzw. schwere UE [CTCAE Grad ≥ 3], siehe Tabelle 9). Dabei wird deutlich, dass alle</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in der Studie aufgetretenen Hospitalisierungen, für die Informationen zum Schweregrad vorliegen, sowohl der Definition eines schwerwiegenden Ereignisses entsprachen als auch einen CTCAE-Schweregrad ≥ 3 hatten. Damit sind die Hospitalisierungen insgesamt klar patientenrelevant und eindeutig der Endpunktkategorie schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen zuzuordnen.</p> <p>Zusätzlich wurde auch die Dauer der Hospitalisierungen (jegliche Ursache und MC-bedingt) dargestellt (siehe Tabelle 10). Die mediane Aufenthaltsdauer lag für die Hospitalisierungen (jegliche Ursache) bei 5 Tagen (Risankizumab-Arm) bzw. 7 Tagen (Ustekinumab-Arm). Betrachtet man ausschließlich die MC-bedingten Hospitalisierungen lag die mediane Hospitalisierungsdauer in beiden Studienarmen bei 8 Tagen. Neben der Schwere der aufgetretenen Hospitalisierungen geht daher auch aus der Aufenthaltsdauer eindeutig hervor, dass es sich um Ereignisse handelt, die für den Patienten mit einer erheblichen Einschränkung einhergehen.</p> <p>Zudem wurde die Anzahl der Hospitalisierungen separat für die Patienten in deutschen Studienzentren dargestellt, um den relevanten Versorgungskontext noch spezifischer abzubilden (siehe Tabelle 11). Hiermit wird auch der Anforderung des G-BA aus dem</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Beratungsgespräch nachgekommen, in dem die Diskussion regionaler Unterschiede bei den Hospitalisierungen empfohlen wurde (4). Betrachtet man nur die Patienten in deutschen Studienzentren (13 Patienten im Risankizumab-Arm und 18 Patienten im Ustekinumab-Arm) so sieht man, dass sich der numerische Vorteil von Risankizumab in einer Größenordnung analog zur gesamten Analysepopulation auch in dieser Subgruppe zeigt (1 Ereignis im Risankizumab-Arm vs. 5 Ereignisse im Ustekinumab-Arm). Auf eine inferenzstatistische Auswertung wurde verzichtet, da dies für die kleine Subgruppe als nicht sinnvoll erachtet wird. Der Vorteil zeigt sich zudem auch in der a priori geplanten Subgruppe der Patienten aus Westeuropa (siehe (28)).</p> <p>Das IQWiG kritisiert in der Nutzenbewertung insbesondere die fehlende Adjudizierung der MC-bedingten Hospitalisierungen. In der Studie wurde die Einschätzung, ob die Hospitalisierung MC-bedingt ist, von den in der Indikation erfahrenen Studienärzten getroffen und in der elektronischen Patientenakte festgehalten. Betrachtet man die Ereignisse (Preferred Terms [PTs]), bei denen die Studienärzte eine MC-bedingte Hospitalisierung klassifiziert haben (Anaemia, Anal fistula, Crohn's disease, Cystitis, Device related infection, Diarrhoea, Ileal stenosis, Intestinal perforation, Perirectal abscess, Small intestinal perforation, Subileus, Volvulus of small bowel), so ist ersichtlich, dass es sich dabei um typische mit</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einem MC assoziierte Ereignisse handelt (28). Die Adjudizierung ist daher medizinisch plausibel und sachgerecht.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die in der Studie aufgetretenen Hospitalisierungen (jegliche Ursache und MC-bedingt) werden als direkt patientenrelevant erachtet und müssen bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt werden. Im Rahmen der Stellungnahme werden für die Operationalisierungen zusätzliche Analysen und Auswertungen mitgeliefert, die die Bedeutung der Hospitalisierung eindrucksvoll untermauern (28). Dies trifft auch für die ergänzend vorgelegten Sensitivitätsanalysen zur IQWiG-Population zu (31).</p>	
<p>S.I.40 Zeile 1 ff</p>	<p>4. Risankizumab zeigt einen erheblichen Zusatznutzen bei bioerfahrenen Patienten (Population B) – insbesondere unter Berücksichtigung des neu vorgelegten Datenschnitts der SEQUENCE-Studie</p> <p><u>Anmerkung:</u> Bei der SEQUENCE Studie handelt es sich um eine randomisierte, parallele, multizentrische, offene aktivkontrollierte Phase-III-Studie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn, die unzureichend auf TNF-α-Inhibitoren angesprochen haben.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung liegt die noch laufende, offene Studie SEQUENCE 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, vor.</p> <p>Es traten keine Todesfälle auf.</p> <p>In der Kategorie Morbidität zeigen sich für die Endpunkte klinische Remission (PRO-2), steroidfreie Remission (PRO-2) und</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mit dem Dossier wurden die bis zu diesem Zeitpunkt verfügbaren Ergebnisse des 50 % Datenschnitts zu Woche 24 eingereicht (Interim Lock 1; Data Lock erfolgte am 13. Juli 2022) (19, 20). Dieser präspezifizierte Datenschnitt umfasste alle randomisierten und zulassungskonform behandelten Patienten, die zum Analysezeitpunkt mindestens 24 Wochen behandelt worden waren oder die Studie vorzeitig abgebrochen hatten (N = 128 [Risankizumab-Arm] vs. N = 137 [Ustekinumab-Arm]).</p> <p><i>Für die bioerfahrenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC (Population B) legt AbbVie im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens einen weiteren präspezifizierten Datenschnitt der SEQUENCE Studie vor. Der Datenschnitt erfolgte am 12.01.2023, nachdem ca. 88 % der randomisierten Patienten mindestens 24 Wochen behandelt worden waren oder die Studie vorzeitig abgebrochen hatten. Analog zum Dossier werden für die Analysen zur Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität patientenindividuell Ergebnisse bis zu Woche 24 berücksichtigt. Für die Endpunkte zur Verträglichkeit wurden Ereignisse auch über Woche 24 hinaus erfasst und in die Analyse eingeschlossen, sofern sie vor dem 09.12.2022 aufgetreten waren und somit für den Datenschnitt vom 12.01.2023 aufbereitet werden konnten.</i></p> <p><i>Somit liegt ein für die Zwecke der Nutzenbewertung reiferer Datenschnitt vor, der fast alle randomisierten Patienten umfasst und damit neue, für die Nutzenbewertung hochrelevante wissenschaftliche Erkenntnisse liefert. Da die Nebenwirkungen auch über Woche 24 hinaus in die Analysen eingeflossen sind, liegen zur Beurteilung der Verträglichkeit nun Auswertungen vor, die eine mittlere Beobachtungsdauer von ca. 45 Wochen umfassen (siehe Tabelle 5 in Anhang 1 sowie (28)).</i></p> <p><i>Für die Nutzenbewertung wird die gemäß Studienprotokoll a priori definierte ITT1H-88 %-Population unter Ausschluss der nicht zulassungskonform behandelten Patienten (N = 7) und unter Berücksichtigung der Patienten mit Steroid Intercurrent Events als Non-</i></p>	<p>Darmsymptome (IBDQ) statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Risankizumab.</p> <p>In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich für die Endpunkte IBDQ-Gesamtscore und dem SF-36 körperlichen Summenscore statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile zugunsten von Risankizumab.</p> <p>Für die Kategorie Nebenwirkungen liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigt sich auf Basis der positiven Effekte von Risankizumab bei den Endpunktkategorien Morbidität (klinische Remission, steroidfreie Remission, Darmsymptome) sowie gesundheitsbezogener Lebensqualität (IBDQ Gesamtscore, SF-36 körperlicher Summenscore) eine bisher nicht erreichte moderate Verbesserung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, so dass insgesamt ein geringer Zusatznutzen für Risankizumab gegenüber Ustekinumab abgeleitet wird.</p>

Responder weiterhin als medizinisch sinnvoll und korrekt erachtet und daher für die Stellungnahme primär aufbereitet. Diese umfasst 225 Patienten im Risankizumab- und 234 Patienten im Ustekinumab-Arm. Die vorgelegten Analysen wurden gemäß der im Dossier dargelegten Methodik durchgeführt (26). Zusätzlich wurde die Kritik des IQWiG an der Analysepopulation aufgegriffen und alle Analysen ergänzend auch für die IQWiG-Population berechnet (siehe Erläuterungen unter spezifischem Aspekt 2). Diese Sensitivitätsanalysen sind dem angehängten Dokument zu entnehmen (31). Die IQWiG-Population umfasst 222 Patienten im Risankizumab- und 224 Patienten im Ustekinumab-Arm. Die Ergebnisse der IQWiG-Population bestätigen über alle Endpunkte hinweg die deutlichen Vorteile von Risankizumab im direkten Vergleich mit Ustekinumab (siehe spezifischer Aspekt 2).

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Risankizumab wurden die Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene entspricht jeweils demjenigen, das für den Interim Lock 1 abgeleitet wurde. Die Patientencharakteristika der ITT1H-88 % Population sind weiterhin in beiden Studienarmen vergleichbar (28). Sie spiegeln in beiden Studienarmen die hohe Krankheitslast der Patienten in der Studie wider und repräsentieren – wie auch in der Nutzenbewertung anerkannt – das zu bewertende Anwendungsgebiet des mittelschweren bis schweren MC. Weitere Angaben zu den Patientencharakteristika der im HTA Interim Datalock eingeschlossenen Patienten, zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer, zu den Therapie- und Studienabbruchern sowie den Rücklaufquoten für die in der SEQUENCE eingesetzten Fragebogen sind Anhang 1 zu entnehmen (Tabelle 3 bis Tabelle 7). Die vollständigen Ergebnisse zu allen Endpunkten (einschließlich Subgruppenanalysen, Sensitivitätsanalysen und vollständiger UE-Auswertungen) sind dem angehängten Zusatzanalyse-Dokument zur ITT1H-88 % Population zu entnehmen (28).

Tabelle 1 fasst die Ergebnisse des neuen Datenschnitts der Studie SEQUENCE und den daraus abgeleiteten Zusatznutzen für Population B zusammen.

Tabelle 1: Zusammenfassung der Ergebnisse (HTA Interim Datalock, 12.01.2023) und resultierender Zusatznutzen für die RCT SEQUENCE

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Risankizuma b vs. Ustekinumab RR ^a [95 %-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	
	Risankizumab	Ustekinumab			
Klinische Remission zu Woche 24					
CDAI klinische Remission					
Klinische Remission (CDAI < 150)	135/225 (59,9)	100/234 (42,7)	1,38 [1,15; 1,66] 0,0005	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
Steroidfreie klinische Remission					
Steroidfreie klinische Remission (CDAI)	125/225 (55,5)	87/234 (37,2)	1,48 [1,21; 1,80] 0,0002		
Steroidfreie klinische Remission (PRO-2)	115/225 (51,0)	87/234 (37,2)	1,34 [1,09; 1,65] 0,0061		
PRO-2 Remission					
PRO-2 Remission	124/225 (55,0)	97/234 (41,5)	1,30 [1,07; 1,58] 0,0082		
Steroidfreiheit zu Woche 24					
Steroide = 0 (Steroidfreiheit)	212/225 (94,2)	191/234 (81,6)	1,13 [1,06; 1,20] 0,0002	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen	
Klinisches Ansprechen/Symptomatik zu Woche 24					
ΔCDAI 100					

Verbesserung des CDAI um ≥ 100 Punkte	163/225 (72,4)	124/234 (53,0)	1,34 [1,16; 1,55] < 0,0001	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
PRO-2 Ansprechen				
Klinisches Ansprechen PRO-2	163/225 (72,4)	143/234 (61,1)	1,16 [1,02; 1,32] 0,0288	
Erweitertes klinisches Ansprechen PRO-2	161/225 (71,5)	132/234 (56,4)	1,24 [1,08; 1,42] 0,0026	
Klinisches Ansprechen PRO-2 (Verringerung ≥ 15 %)	160/225 (71,1)	126/234 (53,8)	1,30 [1,12; 1,50] 0,0005	
Stuhlfrequenz (SF)				
SF (Verringerung ≥ 15 %)	122/225 (54,1)	89/234 (38,0)	1,41 [1,15; 1,73] 0,0009	
Abdominale Schmerzen (AP)				
Tagesdurchschnittlicher AP-Wert = 0 (Schmerzfreiheit)	59/225 (26,2)	41/234 (17,5)	1,48 [1,04; 2,11] 0,0294	
AP (Verringerung ≥ 15 %)	156/225 (69,2)	132/234 (56,4)	1,19 [1,04; 1,37] 0,0145	
Mukosaheilung zu Woche 24				
Endoskopisches Ansprechen	103/225 (45,9)	58/234 (24,8)	1,88 [1,45; 2,44] < 0,0001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Endoskopische Remission	67/225 (29,8)	40/234 (17,1)	1,76 [1,25; 2,49] 0,0013	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ulcusfreie Endoskopie	58/225 (25,8)	32/234 (13,7)	1,95 [1,32; 2,87] 0,0008	
	Tiefe Remission	52/225 (23,1)	24/234 (10,3)	2,28 [1,46; 3,57] 0,0003	
	Hospitalisierung zu Woche 24				
	Hospitalisierungen (MC-bedingt)	5/225 (2,2)	21/234 (9,0)	0,26 [0,10; 0,67] 0,0055	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
	Hospitalisierungen (jegliche Ursache)	12/225 (5,3)	30/234 (12,8)	0,42 [0,22; 0,81] 0,0088	
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität zu Woche 24				
	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)				
	IBDQ Gesamtscore (Verbesserung ≥ 15 %)	152/225 (67,5)	118/234 (50,4)	1,31 [1,12; 1,54] 0,0007	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
	IBDQ Subscores Darmsymptome (Verbesserung ≥ 15 %)	166/225 (73,8)	125/234 (53,4)	1,36 [1,18; 1,57] < 0,0001	

IBDQ Subscores Sozialfunktion (Verbesserung ≥ 15 %)	148/225 (65,6)	117/234 (50,0)	1,29 [1,10; 1,51] 0,0019	
IBDQ Subscores systemische Symptome (Verbesserung ≥ 15 %)	144/225 (64,0)	123/234 (52,6)	1,21 [1,03; 1,41] 0,0197	
IBDQ Subscores emotionale Funktion (Verbesserung ≥ 15 %)	126/225 (56,0)	100/234 (42,7)	1,29 [1,07; 1,56] 0,0082	
IBDQ Remission (IBDQ ≥ 170)	122/225 (54,2)	68/234 (29,1)	1,83 [1,45; 2,31] < 0,0001	
Short Form-36 (SF-36)				
SF-36 PCS (Verbesserung ≥ 15 %)	51/225 (22,8)	29/234 (12,4)	1,85 [1,22; 2,81] 0,0039	
SF-36 MCS (Verbesserung ≥ 15 %)	50/225 (22,2)	39/234 (16,7)	1,30 [0,89; 1,90] 0,1718	
Verträglichkeit^b				
Gesamtraten				
UE	181/225 (80,4)	174/234 (74,4)	1,08 [0,98; 1,19] 0,1196	Hinweis auf
SUE	19/225 (8,4)	35/234 (15,0)	0,57 [0,33; 0,96] 0,0337	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	31/225 (13,8)	39/234 (16,7)	0,83 [0,54; 1,28] 0,3907	einen geringeren Schaden
UE, die zum Tod führten	0/225 (0)	0/234 (0)	n.a.		
UE, die zum Therapieabbruch führten	8/225 (3,6)	11/234 (4,7)	0,76 [0,31; 1,85] 0,5396		
UESI jeglichen Schweregrads	42/225 (18,7)	36/234 (15,4)	1,21 [0,81; 1,82] 0,3503		
Schwerwiegende UESI	6/225 (2,7)	9/234 (3,8)	0,69 [0,25; 1,92] 0,4801		
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3)	9/225 (4,0)	12/234 (5,1)	0,78 [0,34; 1,82] 0,5643		
Häufige UE gemäß Dossievorlage mit statistisch signifikanten Unterschieden					

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, SUE)	8/225 (3,6)	21/234 (9,0)	0,40 [0,18; 0,88] 0,0222	
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UE)	9/225 (4,0)	23/234 (9,8)	0,41 [0,19; 0,86] 0,0186	
	Morbus Crohn (PT, UE)	14/225 (6,2)	31/234 (13,2)	0,47 [0,26; 0,86] 0,0142	
	Pyrexie (PT, UE)	17/225 (7,6)	7/234 (3,0)	2,53 [1,07; 5,97] 0,0349	
	<p>Analysepopulation: ITT1H-88% Analysis Set (28)</p> <p>a: Bei den Ergebnissen der klinischen Remission, der Steroidfreiheit, dem klinischen Ansprechen/Symptomatik, der Mukosaheilung und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt ein RR > 1 einen Vorteil von Risankizumab dar. Bei den Ergebnissen zur Hospitalisierung und Verträglichkeit stellt ein RR < 1 einen Vorteil von Risankizumab dar.</p> <p>b: Es werden die Gesamtraten der Endpunkte Verträglichkeit dargestellt, sowie signifikante Ergebnisse für die gemäß Dossievorlage häufigen UE nach SOC und PT. Die vollständigen Analysen zur Verträglichkeit gemäß Dossievorlage können dem mitgelieferten Zusatzanalyse-Dokument entnommen werden (28). Es werden alle UEs ausgewertet, die vor dem 09. Dezember 2022 aufgetreten sind, auch über Woche 24 hinaus (mittlere</p>				

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Beobachtungszeit in beiden Behandlungsarmen ca. 45 Wochen, siehe Tabelle 5 (28)).</p> <p>AP: Abdominale Schmerzen; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HTA: Health Technology Assessment; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; MCS: Mental Health Component Summary Score; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Kategorie; PCS: Physical Health Component Summary Score; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; PT: Preferred Term nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SF: Stuhlfrequenz; SF-36: Short Form - 36; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p>	
	<p>Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse zum HTA Interim Datalock (ITT1H-88 % Population)</p> <p><i>Morbidität</i></p> <p><i>Klinische Remission</i></p> <p>Unter der Behandlung mit Risankizumab erreichten zum Analysezeitpunkt des 88 %-Datenschnitts in allen Operationalisierungen (PRO-2, CDAI) statistisch signifikant mehr Patienten eine klinische sowie steroidfreie klinische Remission als</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unter der Behandlung mit Ustekinumab – und damit ein in der Indikation zentrales Therapieziel (7, 33): Es erreichten im Risankizumab-Arm jeweils mindestens über die Hälfte der Patienten eine (steroidfreie) Remission (51,0 % bis 59,9 %), während die Remissionsraten im Ustekinumab-Arm jeweils deutlich geringer waren (37,2 % bis 42,7 %).</p> <p>Die Ergebnisse zur klinischen sowie zur steroidfreien klinischen Remission, erhoben anhand des CDAI und PRO-2, stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine Abschwächung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und somit eine für die Patienten bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens einer Risankizumab-Behandlung gegenüber einer Ustekinumab-Behandlung dar. Dies begründet die Ableitung eines Anhaltspunkts für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die (steroidfreie) klinische Remission.</p> <p><i>Steroidfreiheit</i></p> <p>Unter der Behandlung mit Risankizumab erreichten zum Analysezeitpunkt des 88 %-Datenschnitts gegenüber Ustekinumab statistisch signifikant mehr Patienten eine Steroidfreiheit (94,2 % vs. 81,6 %).</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Durch eine Steroidfreiheit können schwere kortikosteroidassoziierte Nebenwirkungen verhindert werden (7, 32, 61, 67), sodass die Ergebnisse zur Steroidfreiheit im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine Verringerung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und somit eine für die Patienten bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens einer Risankizumab-Behandlung gegenüber einer Ustekinumab-Behandlung darstellen. Dies begründet die Ableitung eines Hinweises auf einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt Steroidfreiheit.</p> <p><i>Klinisches Ansprechen/Symptomatik</i></p> <p>Unter der Behandlung mit Risankizumab erreichten über mehrere Operationalisierungen hinweg (PRO-2 Ansprechen operationalisiert anhand unterschiedlicher Schwellenwerte, ΔCDAI 100) statistisch signifikant mehr Patienten ein Ansprechen als unter der Behandlung mit Ustekinumab: Zum Analysezeitpunkt des 88 %-Datenschnitts zu Woche 24 (HTA Interim Datalock) erreichten im Risankizumab-Arm jeweils über 70 % der Patienten ein Ansprechen (PRO-2 Ansprechen, ΔCDAI 100), während die Ansprechraten im Ustekinumab-Arm jeweils deutlich geringer waren (53,0 % bis 61,1 %).</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unter der Behandlung mit Risankizumab konnte zudem zum Analysezeitpunkt des 88 %-Datenschnitts zu Woche 24 (HTA Interim Datalock) eine deutliche und statistisch signifikante Verbesserung der Einzelsymptome Stuhlfrequenz (SF) und Abdominalschmerzen (AP) erzielt werden: Eine Verringerung der tagesdurchschnittlichen Stuhlfrequenz um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite erreichten ca. 54 % im Risankizumab-Arm und ca. 38 % im Ustekinumab-Arm. Auch im Hinblick auf die Abdominalschmerzen zeigten sich unter der Therapie mit Risankizumab deutliche Vorteile: So erreichten statistisch signifikant mehr Patienten eine Verringerung des AP-Werts um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite (ca. 69 % im Risankizumab-Arm und ca. 56 % im Ustekinumab-Arm) sowie eine Schmerzfreiheit (ca. 26 % im Risankizumab-Arm und ca. 18 % im Ustekinumab-Arm). Risankizumab reduziert somit den belastenden Durchfall sowie die starken Abdominalschmerzen deutlich im Vergleich zu Ustekinumab, was für den Patienten eine große und direkt spürbare Verbesserung im Alltag bedeutet und ein wesentliches Therapieziel darstellt (68).</p> <p>Die Ergebnisse zum klinischen Ansprechen/Symptomatik stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine Abschwächung schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und somit eine für die Patienten bisher nicht</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens einer Risankizumab-Behandlung gegenüber einer Ustekinumab-Behandlung dar. Dies begründet die Ableitung eines Anhaltspunkts für einen beträchtlichen Zusatznutzen für das klinische Ansprechen/Symptomatik.</p> <p><i>Mukosaheilung</i></p> <p>Unter der Behandlung mit Risankizumab erreichten statistisch signifikant mehr Patienten eine Mukosaheilung (endoskopisches Ansprechen, endoskopische Remission, ulcusfreie Endoskopie, tiefe Remission) als unter der Behandlung mit Ustekinumab: Zum Analysezeitpunkt des 88 %-Datenschnitts zu Woche 24 (HTA Interim Datalock) erreichten ca. 46 % im Risankizumab-Arm und ca. 25 % im Ustekinumab-Arm ein endoskopisches Ansprechen. Im Risankizumab-Arm erreichten ca. 30 % eine endoskopische Remission, im Ustekinumab-Arm ca. 17 %. Eine ulcusfreie Endoskopie erreichten ca. 26 % im Risankizumab-Arm und ca. 14 % im Ustekinumab-Arm. Den strengen kombinierten Endpunkt aus klinischer und endoskopischer Remission – tiefe Remission – erreichten ca. 23 % der Patienten im Risankizumab-Arm und ca. 10 % der Patienten im Ustekinumab-Arm. Bei diesen objektiven Endpunkten konnte Risankizumab damit über alle Operationalisierungen hinweg fast doppelt so hohe Raten im Vergleich zu Ustekinumab erreichen. Mit diesen eindrücklichen</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mukosaheilungsraten nimmt Risankizumab einen entscheidenden und positiven Einfluss auf das Langzeitergebnis von MC-Patienten (49-53, 69-72) (z. B. durch die Vermeidung von Hospitalisierungen und schwerwiegenden Komplikationen).</p> <p>Die Ergebnisse zur Mukosaheilung stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine langfristige Freiheit schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) der Erkrankung und somit für die Patienten eine nachhaltige bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens einer Risankizumab-Behandlung gegenüber einer Ustekinumab-Behandlung dar. Dies begründet die Ableitung eines Hinweises auf einen erheblichen Zusatznutzen für die Mukosaheilung.</p> <p><i>Hospitalisierung</i> Unter der Behandlung mit Risankizumab konnte zum Analysezeitpunkt des 88 %-Datenschnitts zu Woche 24 (HTA Interim Datalock) ein statistisch signifikanter Vorteil bezogen auf die Anzahl der Hospitalisierungen (MC-bedingt sowie jegliche Ursache) gegenüber Ustekinumab gezeigt werden: während nur 5,3 % der Patienten eine Hospitalisierung (jegliche Ursache) unter Risankizumab hatten, wurden 12,8 % der Patienten im Ustekinumab-Arm hospitalisiert. Betrachtet man nur die MC-bedingten Hospitalisierungen, so ist der Vorteil von Risankizumab noch größer (2,2 % vs. 9,0 %). Damit haben sich die</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hospitalisierungsraten jeglicher Ursache mehr als halbiert und bei Betrachtung der MC-bedingten Hospitalisierungen zeigt sich im direkten Vergleich sogar eine Reduktion der Hospitalisierungen um ca. 75 % zum Vorteil von Risankizumab. Die im Rahmen der Stellungnahme zusätzlich vorgelegten Analysen für die Zeit bis zum Auftreten der ersten Hospitalisierung (jegliche Ursache und MC-bedingt) zeigen konsistente Effekte zur Hauptanalyse und bestätigen eindrucksvoll die positiven Ergebnisse zugunsten von Risankizumab (siehe Tabelle 8).</p> <p>Die Vermeidung von Hospitalisierungen stellt gemäß der aktuellen deutschen S3-Leitlinie ein wichtiges Therapieziel dar (7) und die Hospitalisierung wurde vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation MC bestätigt (4). Die im Rahmen der Stellungnahme zusätzlich vorgelegten Analysen untermauern dabei die Patientenrelevanz der Hospitalisierungen eindrucksvoll (siehe spezifischer Aspekt 3).</p> <p>Die Ergebnisse zur Hospitalisierung stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der AM-NutzenV eine langfristige Freiheit schwerwiegender (bzw. schwerer) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) der Erkrankung und somit für die Patienten eine nachhaltige bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens einer Risankizumab-Behandlung gegenüber einer Ustekinumab-</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlung dar. Dies begründet die Ableitung eines Hinweises auf einen erheblichen Zusatznutzen für die Hospitalisierungen.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>Unter der Behandlung mit Risankizumab erreichten deutlich mehr Patienten eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (IBDQ, SF-36) als unter der Behandlung mit Ustekinumab. Aufgrund des unvorhersehbaren Verlaufs der Erkrankung sind Patienten mit MC in ihrer Lebensqualität erheblich und oftmals ein Leben lang beeinträchtigt (73). Die Normalisierung der Lebensqualität stellt daher ein Haupttherapieziel für die Behandlung des MC dar (7, 32, 33).</p> <p>Eine statistisch signifikante Verbesserung des IBDQ Gesamtscores um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite erreichten ca. 68 % der Patienten im Risankizumab-Arm und ca. 50 % der Patienten im Ustekinumab-Arm. Statistisch signifikante Vorteile für Risankizumab zeigten sich auch in allen Subskalen des IBDQ (Darmsymptome, Sozialfunktion, systemische Symptome und emotionale Funktion), bei denen der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite unter Risankizumab (56,0 % bis 73,8 %) jeweils deutlich über dem Anteil der entsprechenden Patienten im Ustekinumab-Arm lag (42,7 % bis 53,4 %). Eine IBDQ-Remission (IBDQ ≥ 170) erreichten zum Analysezeitpunkt des</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>88 %-Datenschnitts zu Woche 24 (HTA Interim Datalock) ca. 54 % der Patienten im Risankizumab-Arm und nur ca. 29 % der Patienten im Ustekinumab-Arm.</p> <p>Eine statistisch signifikante Verbesserung des SF-36 PCS um ≥ 15 % der Skalenspannweite gegenüber Ustekinumab erreichten zum Analysezeitpunkt des 88 %-Datenschnitts zu Woche 24 (HTA Interim Datalock) ca. 23 % der Patienten im Risankizumab-Arm und ca. 12 % der Patienten im Ustekinumab-Arm. Für den SF-36 MCS zeigten sich numerische Vorteile für Risankizumab.</p> <p>Zusammenfassend führt Risankizumab zu einer erheblichen Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und setzt damit neue Maßstäbe in der Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven MC.</p> <p>Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben anhand des IBDQ sowie des SF-36 zu Woche 24, stellen im Sinne von § 5 Satz 7 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) eine erhebliche Verbesserung der Lebensqualität und somit eine für die Patienten nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens einer Risankizumab-Behandlung gegenüber einer Ustekinumab-Behandlung dar. Dies begründet die Ableitung eines Anhaltspunkts für einen erheblichen Zusatznutzen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität.</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verträglichkeit</p> <p>In den übergeordneten Endpunktkategorien der Verträglichkeit zeigten sich zum Analysezeitpunkt des 88 %-Datenschnitts (HTA Interim Datalock) mit Ausnahme der SUE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für die UE bzw. UESI-Gesamtraten. SUE traten statistisch signifikant seltener unter der Behandlung mit Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab auf (8,4 % vs. 15,0 %). Weitere signifikante Vorteile zugunsten von Risankizumab zeigen sich auch bei der Betrachtung der häufigen UE für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUE und schwere UE) sowie des PT Morbus Crohn (UE). Ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Risankizumab zeigt sich bei dem PT Pyrexie. Der Effekt ist jedoch nur geringfügig und wird im Sinne der Nutzenbewertung nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>In der Gesamtschau wird aufgrund dieser Ergebnisse im Sinne von § 5 Absatz 7 AM-NutzenV zum Analysezeitpunkt des 88 %-Datenschnitts zu Woche 24 (HTA Interim Datalock) ein Hinweis auf einen geringeren Schaden in der Endpunktkategorie Verträglichkeit abgeleitet.</p> <p>Ergänzende stetige Analysen</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die ergänzend herangezogenen Analysen zur mittleren Veränderung gegenüber Baseline zeigten konsistente Effekte und bestätigen die positiven Ergebnisse zugunsten von Risankizumab (28).</p> <p>Subgruppenanalysen</p> <p>Es traten keine fazitrelevanten Effektmodifikationen auf (die vollständigen Subgruppenanalysen sind dem mitgelieferten Zusatzanalyse-Dokument zu entnehmen (28)).</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p>Die Sensitivitätsanalysen mittels multipler Imputation (MI) bestätigen über alle untersuchten Endpunkte hinweg die Ergebnisse (siehe spezifischer Aspekt 7).</p> <p>Schlussfolgerung zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen unter Berücksichtigung des neu vorgelegten Datenschnitts</p> <p>Für viele Patienten mit MC sind mit den aktuell verfügbaren Therapieoptionen die Therapieziele einer klinischen Remission, Steroidfreiheit, Symptomkontrolle, Normalisierung der Lebensqualität, Mukosaheilung sowie Reduktion von MC-bedingten Komplikationen (z.B. Hospitalisierungen) nach wie vor nicht zu erreichen. Es steht daher aktuell keine langfristige Therapie zur</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verfügung, die den fortschreitenden Progress der Erkrankung aufhält und mit der die Patienten eine ausreichende langanhaltende Remission erreichen. Entsprechend besteht weiterhin ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen. Risankizumab ist der erste in der Indikation MC zugelassene selektive IL-23-Inhibitor. Mit der Studie SEQUENCE steht eine direkt vergleichende Studie zur Verfügung, die eindrucksvoll die überlegene Wirksamkeit gegenüber der ZVT Ustekinumab demonstriert. Damit trägt die Zulassung von Risankizumab maßgeblich zur Deckung des therapeutischen Bedarfs für erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC bei.</p> <p>Neben dem im Dossier vorgelegten Datenschnitt, der ca. 50 % der randomisierten Patienten umfasste, liegt nun auch ein weiterer Datenschnitt vor, der mit ca. 88 % fast alle randomisierten Patienten der Studienpopulation umfasst und damit belastbarere Aussagen liefert. Die zahlreichen, statistisch signifikanten Vorteile in allen Endpunktdimensionen basierend auf diesem neuen Datenschnitt sind nachfolgend noch einmal in Tabelle 2 zusammengefasst:</p>	

Tabelle 2: Zusammenfassung der positiven und negativen Effekte von Risankizumab gegenüber Ustekinumab aus der RCT SEQUENCE (HTA Interim Datalock, ITT1H-88 % Population)

Positive Effekte	Negative Effekte
<ul style="list-style-type: none"> • Klinische Remission: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen • Steroidfreiheit: Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen • Klinisches Ansprechen/Symptomatik: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen • Mukosaheilung: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen • Hospitalisierung: Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen • Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen • Schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen (SUE): Hinweis auf einen geringeren Schaden (Ausmaß: gering)^a 	-
<p>a: Auf SOC- und PT-Ebene zeigen sich zusätzlich signifikante und mehr als geringfügige Vorteile zugunsten von Risankizumab für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SUE und schwere UE) sowie für das PT Morbus Crohn (UE). Insgesamt ist unklar, ob die Effekte tatsächlich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zuzuordnen sind oder möglicherweise teilweise auch Ausdruck der deutlich besseren Wirksamkeit von Risankizumab sind.</p> <p>HTA: Health Technology Assessment; ITT: Intention-to-Treat; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>	

In den Nutzendimensionen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität weist Risankizumab eine bisher nicht erreichte

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>deutliche Verbesserung auf und damit verglichen mit Ustekinumab eine Überlegenheit bezüglich des Erreichens von mehreren patientenrelevanten langfristigen Therapiezielen, wie z. B. klinische Remission, steroidfreie klinische Remission und Mukosaheilung. Besonders hervorzuheben sind die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität: hier zeigen sich über mehrere validierte Instrumente und über alle krankheitsspezifischen Subskalen hinweg deutliche, statistisch signifikante Vorteile von Risankizumab. Risankizumab setzt damit neue Maßstäbe in der Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven MC. Auch besonders belastende Symptome wie Durchfall und Abdominalschmerz wurden unter der Behandlung mit Risankizumab deutlich verbessert. Zudem konnte bei wesentlich mehr Patienten unter Risankizumab eine Hospitalisierung (jegliche Ursache und MC-bedingt) verhindert werden, was für die betroffenen Patienten einen großen Vorteil darstellt. Neben der Vielzahl an Vorteilen von Risankizumab hinsichtlich der Wirksamkeit traten zudem unter Behandlung mit Risankizumab zusätzlich auch weniger SUE auf als unter Ustekinumab.</p> <p>Mit Risankizumab kann somit eine anhaltende Kontrolle der Erkrankung sowohl unter Berücksichtigung der klinischen als auch der endoskopischen Remission (Mukosaheilung) erzielt werden. Der Vielzahl an positiven Effekten von Risankizumab im Vergleich</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zu Ustekinumab aus den Bereichen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen stehen dabei keine negativen Effekte gegenüber.</p> <p>Aufgrund seiner überlegenen Wirksamkeit gegenüber Ustekinumab und seiner guten Verträglichkeit bietet Risankizumab einen erheblichen Mehrwert für die Behandlung von MC-Patienten und patienten- und therapierelevante Ziele können durch Risankizumab in einem bisher nicht erreichten Ausmaß erzielt werden. Damit trägt die Zulassung von Risankizumab, dem ersten selektiven IL-23-Inhibitor, maßgeblich zur Deckung des therapeutischen Bedarfs für erwachsene Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC bei und stellt eine Sprunginnovation für die Patienten mit MC dar.</p> <p>In der Gesamtschau zeigt sich für Risankizumab bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen (Fragestellung 2) im Vergleich zu Ustekinumab zum Analysezeitpunkt des 88 %-Datenschnitts zu Woche 24 (HTA Interim Datalock) ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auf Basis der nun vorgelegten aktualisierten Evidenzgrundlage (HTA Interim Datalock) und unter Berücksichtigung der präspezifizierten Analysepopulation (ITT1H-88% Population) und der vom IQWiG angeforderten Sensitivitätsanalysen sieht AbbVie für Risankizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen als gerechtfertigt an.	
S. II.11, Zeile 19ff	<p>5. Erläuterung zur Behandlung von Risankizumab in der Erhaltungstherapie</p> <p>Zitat aus der Nutzenbewertung: „Die Behandlung mit Risankizumab erfolgt in 8-wöchigem Turnus als subkutane Injektion oder alternativ als intravenöse Tropfeninfusion.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG gibt an, dass die Behandlung nach der initialen Induktionsphase in einem 8-wöchigen Turnus als subkutane Injektion oder alternativ als intravenöse Tropfeninfusion erfolgt. AbbVie weist darauf hin, dass für die Erhaltungstherapie ausschließlich die subkutane Injektion mit dem On-Body-Injektor zugelassen ist (2).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Keine</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.28, Zeile 1ff.	<p>6. Ersetzung der fehlenden Werte bei PRO-2 (klinischer Remission) ist methodisch korrekt</p> <p>Zitat aus der Nutzenbewertung: <i>„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.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Für die Auswertung der Komponenten des PRO-2 (Stuhlfrequenz und Abdominalschmerz) wird ein täglich von den Patienten auszufüllendes Tagebuch verwendet und der tagesdurchschnittliche Mittelwert der letzten 7 Tage gebildet. Lagen für 1 bis 3 Tage keine Werte im Tagebuch vor, so wurden diese wie im SAP präspezifiziert durch den Mittelwert der bekannten Werte ersetzt. Dieses Vorgehen wird als adäquat eingestuft: Einerseits ist es bei täglich erhobenen Fragebogen nicht</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unüblich, dass einzelne Tage fehlen – insbesondere bei einer täglichen Erhebung sowie in einer Erkrankung, die für den Patienten sehr belastend ist. Andererseits wird die Imputation der fehlenden Tage durch den Mittelwert der bekannten Tage als medizinisch sinnvoll erachtet und es ist davon auszugehen, dass dadurch die Symptomlast innerhalb der letzten 7 Tage adäquat reflektiert wird. Dies zeigt sich auch in einer Analyse von Henao et al., in der die tagesaktuellen Schwankungen der symptomatischen Komponenten des CDAI untersucht wurden (74): Es zeigte sich hinsichtlich der Erhebung der Darmsymptome eine nur sehr geringe Variabilität innerhalb des 7-Tagefensters und auch das Fehlen von bis zu 3 Tagen in der Auswertung führte nicht zu Fehleinschätzungen der Krankheitsaktivität.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Durch die in der Nutzenbewertung vorgenommene Auswertung des PRO-2, bei der bis zu 3 fehlende Tage innerhalb des 7-tägigen Auswertungsfensters durch den Mittelwert der bekannten Werte ersetzt werden, entsteht keine zusätzliche Unsicherheit. Die Kritik des IQWiG an der Auswertung des PRO-2 wird nicht geteilt.</p>	
S. I.29 ff.,	7. Der Umgang mit ersetzten Werten ist sachgerecht. Damit sind die im Dossier vorgelegten Analysen für die Endpunkte zur	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zeile 10 ff.	<p>Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Nutzenbewertung geeignet.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In der Nutzenbewertung wird für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Höhe der fehlenden und ersetzten Werte kritisiert und als Folge die Auswertung als „nicht zur Nutzenbewertung geeignet“ angesehen. Bei allen in diesem Zusammenhang erwähnten Endpunkten handelt es sich um patientenberichtete Endpunkte (PRO). Bei jeder Endpunkterhebung innerhalb einer Studie kann es unvermeidlich passieren, dass Studienteilnehmer für die Datenerhebung nicht zur Verfügung stehen (41). Für die fehlenden Werte kommen dabei eine Vielzahl an Gründen in Betracht. Neben Follow-up-Verlusten (z. B. Abbruch der Therapie, ausbleibende Wirksamkeit) können dabei auch Patientenwerte aus anderen Gründen unvollständig in die Analysen eingehen. Insbesondere bei PROs ist dabei das Problem nicht oder unvollständig ausgefüllter Fragebogen bekannt (75). Dies trifft umso mehr auf Fragebogen zu, die in einer Population mit einer ausgeprägten Krankheitssymptomatik verwendet werden (76).</p> <p>Für die Verwertbarkeit der Analysen im Dossier wurden die seitens des IQWiG vorgeschlagenen Richtwerte herangezogen (77): Ergebnisse fließen danach in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn der Anteil der Studienteilnehmer, die</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist. Für alle in der Nutzenbewertung vorgelegten Auswertungen wurde dieser Wert nicht überschritten, sodass die Kritik des IQWiG an der Höhe der fehlenden Werte nicht nachvollziehbar ist. Ein hoher Anteil an fehlenden Werten, die auch deutlich über die Anzahl der Studienabbrecher hinausgehen, ist für PRO-Fragebogen nicht unüblich und führt bei einem Anteil der fehlenden Werte unter 30 % in der Regel nicht zum Ausschluss der Analysen aus der Nutzenbewertung (z. B. (41)).</p> <p>Um die Robustheit der Analysen zu prüfen, wurden daher im Dossier und auch für den in der Stellungnahme vorgelegten HTA Interim Datalock Sensitivitätsanalysen vorgenommen. Für die primär betrachteten Analysen wird weiterhin die präspezifizierte Non-Responder-Imputation unter Einbindung von Multipler Imputation (NRI-MI) als adäquat angesehen (siehe Tabelle 1). Die zusätzlich durchgeführten Sensitivitätsanalysen basierend auf multipler Imputation (MI), sind dem mitgelieferten Zusatzanalyse-Dokument zu entnehmen (28). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen dabei über alle untersuchten Endpunkte hinweg die Ergebnisse der Hauptanalysen. Dies trifft auch auf die ergänzend vorgelegten Sensitivitätsanalysen zur IQWiG-Population zu (31).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	AbbVie sieht die vorgelegten Analysen zu den Endpunkten der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität auch mit Blick auf den Umgang mit fehlenden Werten und Ersetzungsstrategien als adäquat an. Die vorgelegten Analysen müssen daher in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Risankizumab (Morbus Crohn) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Zugriffsdatum: 03.04.2023] 2023 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6325/2023-01-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Risankizumab_D-892.pdf].
2. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Skyrizi® 360 mg Injektionslösung in einer Patrone [Stand: Februar 2023]. 2023.
3. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Skyrizi® 600 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Februar 2023]. 2023.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2021-B-230 [Datum: 25. November 2021]. 2021.
5. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet*. 2012;380(9853):1590-605.
6. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(5):329-42.
7. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D, Bokemeyer B, Dignaß A, Eehalt R, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) 2021 [Available from: https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2022/04/ZfG_Leitlinie-LL-MC_05.04.22.pdf].
8. Kitchen H, Farrar M, Al-zubeidi T, Pegram H, Hunter T, Naegeli AN, et al. Patient's Perspective on Disease Burden, Remission Definition, and Symptoms Associated With Treatment Seeking: A Qualitative Study in Adult and Adolescent Patients With Crohn's Disease. *Crohn's & Colitis* 360. 2020;2(2).
9. Rubin DT, Sninsky C, Siegmund B, Sans M, Hart A, Bressler B, et al. International Perspectives on Management of Inflammatory Bowel Disease: Opinion Differences and Similarities Between Patients and Physicians From the IBD GAPPS Survey. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(12):1942-53.
10. Burisch J, Weimers P, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Vucelic B, Kaimakliotis I, et al. Health-related quality of life improves during one year of medical and surgical treatment in a European population-based inception cohort of patients with inflammatory bowel disease--an ECCO-EpiCom study. *J Crohns Colitis*. 2014;8(9):1030-42.
11. Mitropoulou MA, Fradelos EC, Lee KY, Malli F, Tsaras K, Christodoulou NG, et al. Quality of Life in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Importance of Psychological Symptoms. *Cureus*. 2022;14(8):e28502.
12. Kim YS, Jung SA, Lee KM, Park SJ, Kim TO, Choi CH, et al. Impact of inflammatory bowel disease on daily life: an online survey by the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases. *Intest Res*. 2017;15(3):338-44.
13. Raine T, Danese S. Breaking Through the Therapeutic Ceiling: What Will It Take? *Gastroenterology*. 2022;162(5):1507-11.
14. Hazel K, O'Connor A. Emerging treatments for inflammatory bowel disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2020;11:2040622319899297.

15. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev.* 2014;13(1):24-30.
16. Cote-Daigneault J, Bouin M, Lahaie R, Colombel JF, Poitras P. Biologics in inflammatory bowel disease: what are the data? *United European Gastroenterol J.* 2015;3(5):419-28.
17. Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel JF. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016;7:e135.
18. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1946-60.
19. Panaccione R, Lee WJ, Clark R, Kligys K, Campden RI, Grieve S, et al. Dose Escalation Patterns of Advanced Therapies in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: A Systematic Literature Review. *Adv Ther.* 2023.
20. Gesundheitsforen Leipzig GmbH. 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. 2022.
21. Kompetenznetz Darmerkrankungen. Projektbericht: Versorgungsrealität bei der Behandlung von Patient*innen mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn, Stand: 30. Oktober. 2022. 2022.
22. Singh S, Kroe-Barrett RR, Canada KA, Zhu X, Sepulveda E, Wu H, et al. Selective targeting of the IL23 pathway: Generation and characterization of a novel high-affinity humanized anti-IL23A antibody. *mAbs.* 2015;7(4):778-91.
23. D'Haens G, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *Lancet.* 2022;399(10340):2015-30.
24. Ferrante M, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. *Lancet.* 2022;399(10340):2031-46.
25. ClinicalTrials.gov. 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) (SEQUENCE) [Zugriffsdatum: 18.04.2023] 2022 [updated 16.06.2022. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04524611>.
26. AbbVie Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Risankizumab (Skyrizi); Modul 4A; mittelschwerer bis schwerer aktiver Morbus Crohn - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 19.12.2022 2022 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6323/2022_12_19_Modul4A_Risankizumab.pdf.
27. AbbVie Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Risankizumab (Skyrizi); Modul 4-G: Ergänzende Unterlagen [online]. 19.12.2022. 2022.
28. AbbVie Deutschland GmbH. Zusatzanalysen zur SEQUENCE-Studie (Interim HTA Datalock), ITT1H-88% Population. 2023.

29. AbbVie Deutschland GmbH. Clinical Study Protocol Version 3.0 - Crohn's Disease: Risankizumab versus Ustekinumab for Subjects with Crohn's Disease - SEQUENCE. Date of Protocol: 31 January 2023. 2023.
30. AbbVie Deutschland GmbH. Statistical Analysis Plan Version 4.0 - 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 - SEQUENCE. Date of Report: 28 March 2023. 2023.
31. AbbVie Deutschland GmbH. Zusatzanalysen zur SEQUENCE-Studie (Interim HTA Datalock), IQWiG ITT Population. 2023.
32. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohns Colitis. 2020;14(1):4-22.
33. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. Gastroenterology. 2021;160(5):1570-83.
34. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. Am J Gastroenterol. 2015;110(9):1324-38.
35. Best WR, Bectel JM, Singleton JW, Kern F, Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology. 1976;70(3):439-44.
36. FDA;. Crohn's Disease: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry - DRAFT GUIDANCE 2022 [Available from: <https://www.fda.gov/media/158001/download>].
37. European Medicines Agency. Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's Disease Draft agreed by Efficacy Working Party 2018 [Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-crohns-disease-revision-2_en.pdf].
38. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Lofberg R, Modigliani R, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. Gastroenterology. 2002;122(2):512-30.
39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Upadacitinib (Rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2020 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3485/2020-02-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Upadacitinib_D-509.pdf].
40. IBDQ - Scoring Manual.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Darvadstrocel (anale Fisteln) [Zugriffsdatum: 14.04.2023] 2018 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2436/2018-06-01_Nutzenbewertung-G-BA_Darvadstrocel_D-366.pdf].

42. Hlavaty T, Persoons P, Vermeire S, Ferrante M, Pierik M, Van Assche G, et al. Evaluation of short-term responsiveness and cutoff values of inflammatory bowel disease questionnaire in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(3):199-204.
43. Irvine EJ. Quality of life issues in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(12 Suppl):18S-24S.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Mepolizumab. Stand: 21. Juli 2016 [Zugriffsdatum: 13.04.2023] 2016 [updated 09.06.2022. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2653/2016-07-21_AM-RL-XII_Mepolizumab_D-211_BAnz.pdf.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Benralizumab. Stand: 2. August 2018 [Zugriffsdatum: 13.04.2023] 2018 [updated 09.06.2022. Available from: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3436/2018-08-02_AM-RL-XII_Benralizumab_D-341_BAnz.pdf.
46. Feagan BG, Sandborn W, Gasink C, Chan D, Lang Y, Pollack P, et al. A80 endoscopic healing with ustekinumab in crohn's disease: The uniti endoscopy sub-study. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. 2018;1(suppl_1):137–8.
47. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel JF, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology*. 2012;142(5):1102-11 e2.
48. Danese S, Sandborn WJ, Colombel JF, Vermeire S, Glover SC, Rimola J, et al. Endoscopic, Radiologic, and Histologic Healing With Vedolizumab in Patients With Active Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2019;157(4):1007-18 e7.
49. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):384-413.
50. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Systematic review with meta-analysis: mucosal healing is associated with improved long-term outcomes in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(3):317-33.
51. Yzet C, Diouf M, Le Mouel JP, Brazier F, Turpin J, Loreau J, et al. Complete Endoscopic Healing Associated With Better Outcomes Than Partial Endoscopic Healing in Patients With Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(10):2256-61.
52. Froslic KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH, Group I. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology*. 2007;133(2):412-22.
53. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019;13(2):144-64.
54. Habibi F, Habibi ME, Gharavinia A, Mahdavi SB, Akbarpour MJ, Baghaei A, et al. Quality of life in inflammatory bowel disease patients: A cross-sectional study. *J Res Med Sci*. 2017;22:104.

55. European Medicines Agency. Assessment report: Skyrizi 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/skyrizi-h-c-004759-x-0020-g-epar-assessment-report-extension_en.pdf].
56. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022)., Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial [Zugriffsdatum: 18.04.2023]2022 06.04.2023. Available from: www.training.cochrane.org/handbook.
57. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m., 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Patisiran [Zugriffsdatum: 14.04.2023] 2018 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2660/2018-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Patisiran-D-391.pdf].
58. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Ixekizumab (Taltz); Modul 4B; mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis. - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 24.02.2017 2017 [Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1818/2017-02-24_Modul4B_Ixekizumab.pdf].
59. Blackwell J, Selinger C, Raine T, Parkes G, Smith MA, Pollok R. Steroid use and misuse: a key performance indicator in the management of IBD. *Frontline Gastroenterol.* 2021;12(3):207-13.
60. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon.* 2018;64(2):20-57.
61. Sandborn WJ. Steroid-dependent Crohn's disease. *Can J Gastroenterol.* 2000;14 Suppl C:17C-22C.
62. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lemann M, Soderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis.* 2010;4(1):28-62.
63. Kamm MA, Hanauer SB, Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Pollack PF, et al. Adalimumab sustains steroid-free remission after 3 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(3):306-17.
64. Rutgeerts PJ. Review article: the limitations of corticosteroid therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15(10):1515-25.
65. European Medicines Agency. ICH E9 (R1) addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials 2020 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e9-r1-addendum-estimands-sensitivity-analysis-clinical-trials-guideline-statistical-principles_en.pdf].
66. Waljee AK, Wiitala WL, Govani S, Stidham R, Saini S, Hou J, et al. Corticosteroid Use and Complications in a US Inflammatory Bowel Disease Cohort. *PLoS One.* 2016;11(6):e0158017.
67. Panaccione R, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan B, Schreiber S, Ghosh S. Review article: treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroid dependence in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(6):674-88.

68. Chateau T, Peyrin-Biroulet L. Evolving therapeutic goals in Crohn's disease management. *United European Gastroenterol J.* 2020;8(2):133-9.
69. Ungaro RC, Yzet C, Bossuyt P, Baert FJ, Vanasek T, D'Haens GR, et al. Deep Remission at 1 Year Prevents Progression of Early Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2020;159(1):139-47.
70. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M, et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2010;138(2):463-8; quiz e10-1.
71. Colombel JF, Sandborn WJ, Ghosh S, Wolf DC, Panaccione R, Feagan B, et al. Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Data from ULTRA 1, 2, and 3. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(11):1771-80.
72. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1383-95.
73. Knowles SR, Graff LA, Wilding H, Hewitt C, Keefer L, Mikocka-Walus A. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses-Part I. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(4):742-51.
74. Henao MP, Bewtra M, Osterman MT, Aberra FN, Scott FI, Lichtenstein GR, et al. Measurement of Inflammatory Bowel Disease Symptoms: Reliability of an Abbreviated Approach to Data Collection. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(10):2262-71.
75. Fielding S, Maclennan G, Cook JA, Ramsay CR. A review of RCTs in four medical journals to assess the use of imputation to overcome missing data in quality of life outcomes. *Trials.* 2008;9:51.
76. European Medicines Agency. Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - the use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies - Scientific guideline [date of coming into effect: 1 November 2016] 2016 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-use-patient-reported-outcome-pro>].
77. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022 [Zugriffsdatum: 18.04.2023] 2022 [Available from: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>].

Anhang – Weitere Details zum HTA Interim Datalock (12.01.2023, ITT1H-88 %-Population) der bewertungsrelevanten Studie SEQUENCE (M20-259)

§1 Ergänzende Informationen zur Studie SEQUENCE (HTA Interim Datalock, 12.01.2023, ITT1H-88 %-Population)

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulation – Demografische Charakteristika zu Baseline in der RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	SEQUENCE ITT1H-88%	
	Risankizumab N = 225	Ustekinumab N = 234
Geschlecht, n (%)		
männlich	124 (55,1)	116 (49,6)
weiblich	101 (44,9)	118 (50,4)
Alter, Jahre		
MW (SD)	38,03 (13,21)	38,52 (14,14)
Alter, n (%)		
≥ 18 – < 40 Jahre	130 (57,8)	129 (55,1)
≥ 40 – < 65 Jahre	87 (38,7)	91 (38,9)
≥ 65 Jahre	8 (3,6)	14 (6,0)
Gewicht, kg		
MW (SD)	68,32 (17,31)	69,80 (17,69)
Gewicht, n (%)		
< 60 kg	81 (36,0)	79 (33,8)
≥ 60 kg	144 (64,0)	155 (66,2)
BMI, kg/m²		
MW (SD)	23,53 (5,23)	24,42 (5,58)

Merkmal	SEQUENCE ITT1H-88%	
	Risankizumab N = 225	Ustekinumab N = 234
BMI, n (%)		
Untergewicht: < 18,5 kg/m ²	41 (18,2)	27 (11,5)
Normalgewicht: ≥ 18,5 – < 25 kg/m ²	97 (43,1)	117 (50,0)
Übergewicht: ≥ 25 – < 30 kg/m ²	59 (26,2)	49 (20,9)
Adipös: ≥ 30 kg/m ²	28 (12,4)	41 (17,5)
Körpertemperatur (°C)		
MW (SD)	36,45 (0,36)	36,43 (0,36)
Abstammung, n (%)		
weiß	172 (76,4)	168 (71,8)
schwarz oder afroamerikanisch	7 (3,1)	8 (3,4)
amerikanisch-indianisch/Ureinwohner Alaskas	2 (0,9)	5 (2,1)
Ureinwohner Hawaiis/weitere pazifische Inselbewohner		
asiatisch	0 (0)	0 (0)
multiel		
	44 (19,6)	53 (22,7)
	0 (0)	0 (0)
Ethnie, n (%)		
Hispanoamerikaner/Latino	18 (8,0)	22 (9,4)
Nichthispanoamerikaner/Nichtlatino	207 (92,0)	212 (90,6)

Merkmal	SEQUENCE ITT1H-88%	
	Risankizumab N = 225	Ustekinumab N = 234
Region, n (%)		
Nordamerika	31 (13,8)	36 (15,4)
Süd-/Mittelamerika	15 (6,7)	17 (7,3)
Osteuropa	32 (14,2)	31 (13,3)
Westeuropa	86 (38,2)	82 (35,0)
Asien	41 (18,2)	49 (20,9)
andere	20 (8,9)	19 (8,1)
Raucherstatus, n (%)		
Raucher	55 (24,4)	51 (21,8)
Ex-Raucher	47 (20,9)	63 (26,9)
Nichtraucher	123 (54,7)	120 (51,3)
unbekannt	0 (0)	0 (0)
Alkoholkonsum, n (%)		
momentan	62 (27,6)	72 (30,8)
früher	11 (4,9)	21 (9,0)
nie	148 (65,8)	139 (59,4)
unbekannt	0 (0)	0 (0)
fehlend	4 (1,8)	2 (0,9)
Analysepopulation: ITT1H-88% Analysis Set		
BMI: Body Mass Index; ITT: Intention-to-Treat; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulation – Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline in der RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	SEQUENCE ITT1H-88%	
	Risankizumab N = 225 ^a	Ustekinumab N = 234 ^a
IBDQ		
n	208	225
IBDQ Gesamtscore, MW (SD)	115,95 (34,10)	115,99 (30,79)
IBDQ Subscores, MW (SD)		
Darmsymptome	36,98 (9,71)	37,03 (9,47)
Systemische Symptome	15,72 (5,71)	15,41 (5,18)
Emotionale Funktion	45,05 (14,90)	45,21 (13,87)
Sozialfunktion	18,20 (7,23)	18,34 (6,51)
SF-36		
n	210	219
SF-36 PCS, MW (SD)	38,85 (6,95)	38,26 (6,73)
SF-36 MCS, MW (SD)	37,24 (10,79)	36,63 (10,19)
SF Tagesdurchschnitt		
MW (SD)	5,49 (2,75)	5,59 (2,57)
Median (Min; Max)	5,00 (0,0; 16,6)	5,29 (0,0; 15,1)
AP Tagesdurchschnitt		
MW (SD)	1,95 (0,52)	1,89 (0,58)
Median (Min; Max)	2,00 (0,0; 3,0)	2,00 (0,0; 3,0)
CDAI		
MW (SD)	312,21 (62,16)	309,00 (61,68)
SES-CD		
MW (SD)	13,66 (7,29)	14,10 (7,53)

Merkmal	SEQUENCE ITT1H-88%	
	Risankizumab N = 225 ^a	Ustekinumab N = 234 ^a
Dauer des MC, Jahre		
MW (SD)	9,39 (7,72)	9,60 (8,77)
FC, mg/kg		
n	181	190
MW (SD)	2056,88 (3535,35)	2389,94 (3365,10)
hs-CRP, mg/l		
MW (SD)	20,71 (32,24)	20,18 (28,31)
Ableitungsfisteln, n (%)		
ja	14 (6,2)	21 (9,0)
nein	211 (93,8)	212 (90,6)
fehlend	0 (0)	1 (0,4)
Nichtableitungsfisteln, n (%)		
ja	22 (9,8)	27 (11,5)
nein	203 (90,2)	206 (88,0)
fehlend	0 (0)	1 (0,4)
Analfissuren, n (%)		
ja	14 (6,2)	17 (7,3)
nein	211 (93,8)	216 (92,3)
fehlend	0 (0)	1 (0,4)
Lokalisierung des MC anhand des SES-CD, n (%)		
Colon		
Ileum	87 (38,7)	94 (40,2)
Ileocolon	37 (16,4)	38 (16,2)
	101 (44,9)	102 (43,6)

Merkmal	SEQUENCE ITT1H-88%	
	Risankizumab N = 225 ^a	Ustekinumab N = 234 ^a
Extraintestinale Manifestation, n (%)		
ja		
nein	105 (46,7)	102 (43,6)
fehlend	120 (53,3)	132 (56,4)
	0 (0)	0 (0)
Zu Baseline werden zur medizinischen Vorgeschichte folgende Charakteristika dargestellt:		
Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-Inhibitoren, n (%)		
0	1 (0,4)	1 (0,4)
1	168 (74,7)	175 (74,8)
> 1	56 (24,9)	58 (24,8)
fehlend	0 (0)	0 (0)
Behandlung mit Kortikosteroiden zu Baseline, n (%)		
ja		
nein	52 (23,1)	65 (27,8)
fehlend	173 (76,9)	169 (72,2)
	0 (0)	0 (0)
Behandlung mit Immunsuppressiva zu Baseline, n (%)		
ja		
nein	29 (12,9)	43 (18,4)
fehlend	196 (87,1)	191 (81,6)
	0 (0)	0 (0)
Analysepopulation: ITT1H-88% Analysis Set		
a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn die fehlenden Werte $\geq 5\%$ liegen.		

Merkmal	SEQUENCE ITT1H-88%	
	Risankizumab N = 225 ^a	Ustekinumab N = 234 ^a
AP: Abdominale Schmerzen; CDAI: Crohn's Disease Activity Index; FC: Fäkales Calprotectin; hs-CRP: Hoch sensitives C-reaktives Protein; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention-to-Treat; MC: Morbus Crohn; MCS: Mental Health Component Summary Score; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; PCS: Physical Health Component Summary Score; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF: Stuhlfrequenz; SF-36: Short Form - 36; TNF: Tumornekrosefaktor		

Tabelle 5: Behandlungsdauer^a (gesamt) und Beobachtungsdauer^a (Verträglichkeit) in der RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HTA Interim Datalock, 12.01.2023)

	Risankizumab N = 225	Ustekinumab N = 234
Behandlungsdauer (Wochen) zum Zeitpunkt des vorgelegten Datenschnitts (HTA Interim Datalock)		
MW (SD)	43,03 (10,43)	38,24 (11,29)
Median	48,00	41,64
Min – Max	7,14 – 53,29	8,00 – 53,57
Beobachtungsdauer Verträglichkeit (Wochen) zum Zeitpunkt des vorgelegten Datenschnitts (HTA Interim Datalock)		
MW (SD)	44,46 (9,77)	44,97 (12,62)
Median	49,43	44,57
Min – Max	23,14 – 64,00	20,00 – 63,43
Analysepopulation: ITT1H-88% Analysis Set a: Die genaue Berechnung der Behandlungs- bzw. Beobachtungsdauer sowie die Beobachtungsdauer zu den weiteren Endpunkten sind den mitgelieferten Zusatzanalysen [#401] zu entnehmen. HTA: Health Technology Assessment; ITT: Intention-to-Treat; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Tabelle 6: Therapie- und Studienabbrüche in der RCT SEQUENCE mit dem zu bewertenden Arzneimittel (HTA Interim Datalock, 12.01.2023)

	Risankizumab	Ustekinumab
Gesamt	N = 225	N = 234
Primärer Grund	n (%)	n (%)
Patienten mit Abbruch^a der Studie bis zum Zeitpunkt des vorgelegten Datenschnitts (HTA Interim Datalock)		
Studienabbruch	21 (9,3)	44 (18,8)
Abbruch auf Wunsch des Patienten	7 (3,1)	18 (7,7)
Lost to follow-up	1 (0,4)	3 (1,3)
Andere	13 (5,8)	23 (9,8)
Patienten mit Abbruch^a der Studie bis Woche 24		
Studienabbruch	2 (0,9)	18 (7,7)
Abbruch auf Wunsch des Patienten	2 (0,9)	10 (4,3)
Lost to follow-up	0 (0)	1 (0,4)
Andere	0 (0)	7 (3,0)
Patienten mit Abbruch^a der Studienmedikation bis zum Zeitpunkt des vorgelegten Datenschnitts (HTA Interim Datalock)		
Therapieabbruch	20 (8,9)	56 (23,9)
Abbruch aufgrund von UEs	7 (3,1)	10 (4,3)
Abbruch auf Wunsch des Patienten	5 (2,2)	11 (4,7)
Lost to follow-up	1 (0,4)	2 (0,9)
Fehlende Wirksamkeit	5 (2,2)	27 (11,5)
Andere	2 (0,9)	6 (2,6)

Patienten mit Abbruch^a der Studienmedikation bis Woche 24		
Therapieabbrecher	7 (3,1)	36 (15,4)
Abbruch aufgrund von UEs	3 (1,3)	8 (3,4)
Abbruch auf Wunsch des Patienten	2 (0,9)	8 (3,4)
Lost to follow-up	0 (0)	2 (0,9)
Fehlende Wirksamkeit	2 (0,9)	14 (6,0)
Andere	0 (0)	4 (1,7)
Analysepopulation: ITT1H-88 % Population		
a: Hauptgrund des Abbruchs		
HTA: Health Technology Assessment; ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten (mit Ereignis) in der jeweiligen Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 7: Rücklaufquoten für die in der RCT SEQUENCE eingesetzten Fragebogen (HTA Interim Datalock, 12.01.2023)

Endpunkt	Risankizumab N = 225		Ustekinumab N = 234	
	Baseline n (%)	Woche 24 n (%)	Baseline n (%)	Woche 24 n (%)
<i>CDAI</i>	221 (98,2)	186 (82,7)	232 (99,1)	178 (76,1)
PRO-2 ^a	221 (98,2)	181 (80,4)	232 (99,1)	177 (75,6)
IBDQ (Gesamtscore sowie Subscores)	208 (92,4)	205 (91,1)	225 (96,2)	187 (79,9)
SF-36 (PCS / MCS)	210 (93,3)	201 (89,2)	219 (93,6)	188 (80,3)
Analysepopulation: ITT1H-88% Analysis Set Analysezeitpunkt: Woche 24 a: Die Rücklaufquoten des PRO-2 gelten analog für die Einzelitems Stuhlfrequenz und Abdominalschmerz. CDAI: Crohn's Disease Activity Index; HTA: Health Technology Assessment; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; ITT: Intention-to-Treat; MCS: Mental Health Component Summary Score; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; PCS: Physical Health Component Summary Score; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form – 36.				

§2 Ergänzende Informationen zu den Endpunkten Hospitalisierungen (jegliche Ursache) und Hospitalisierungen (MC-bedingt)

Tabelle 8: Zeit bis zur ersten Hospitalisierung (MC-bedingt oder jeglicher Ursache) in der RCT SEQUENCE, Risankizumab vs. Ustekinumab (HTA Interim Datalock, 12.01.2023)

Endpunkt	Risankizumab		Ustekinumab		Risankizumab vs. Ustekinumab
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Tage) [95 % KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Tage) [95 % KI]	HR ^a [95 % KI ^b] p-Wert ^c
Zeit bis zur ersten MC-bedingten Hospitalisierung	5/225 (2,2)	NB [NB; NB]	21/234 (9,0)	NB [NB; NB]	0,25 [0,09; 0,66] p = 0,0028
Zeit bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache	12/225 (5,3)	NB [NB; NB]	30/234 (12,8)	NB [NB; NB]	0,41 [0,21; 0,80] p = 0,0075

Analysepopulation: ITT1H-88% Analysis Set
 Analysezeitpunkt: Woche 24

a: HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariablen und adjustiert nach vorangegangenen fehlgeschlagenen TNF-Inhibitoren und Kortikosteroideinnahme zu Baseline (Stratifizierungsfaktoren). Ein HR kleiner als Eins bedeutet einen Vorteil für Risankizumab.
 b: KI des Medians basierend auf einer Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley).
 c: p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test

HR: Hazard Ratio; HTA: Health Technology Assessment; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MC: Morbus Crohn; N: Anzahl der Patienten; n: Anzahl Patienten in der jeweiligen Kategorie; NB: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

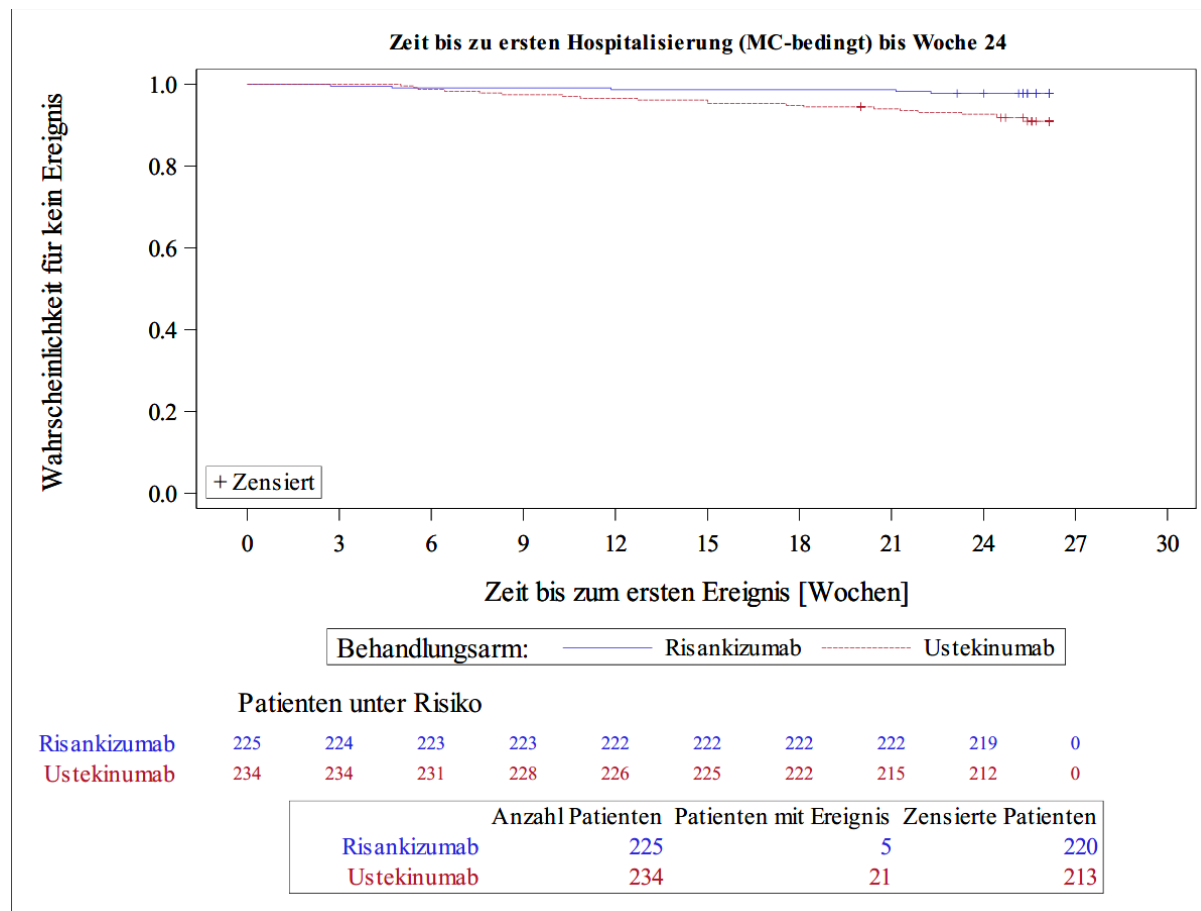


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten MC-bedingten Hospitalisierung bis Woche 24 aus der RCT SEQUENCE, Risankizumab vs. Ustekinumab (HTA Interim Datalock, 12.01.2023, ITT1H-88 % Population)

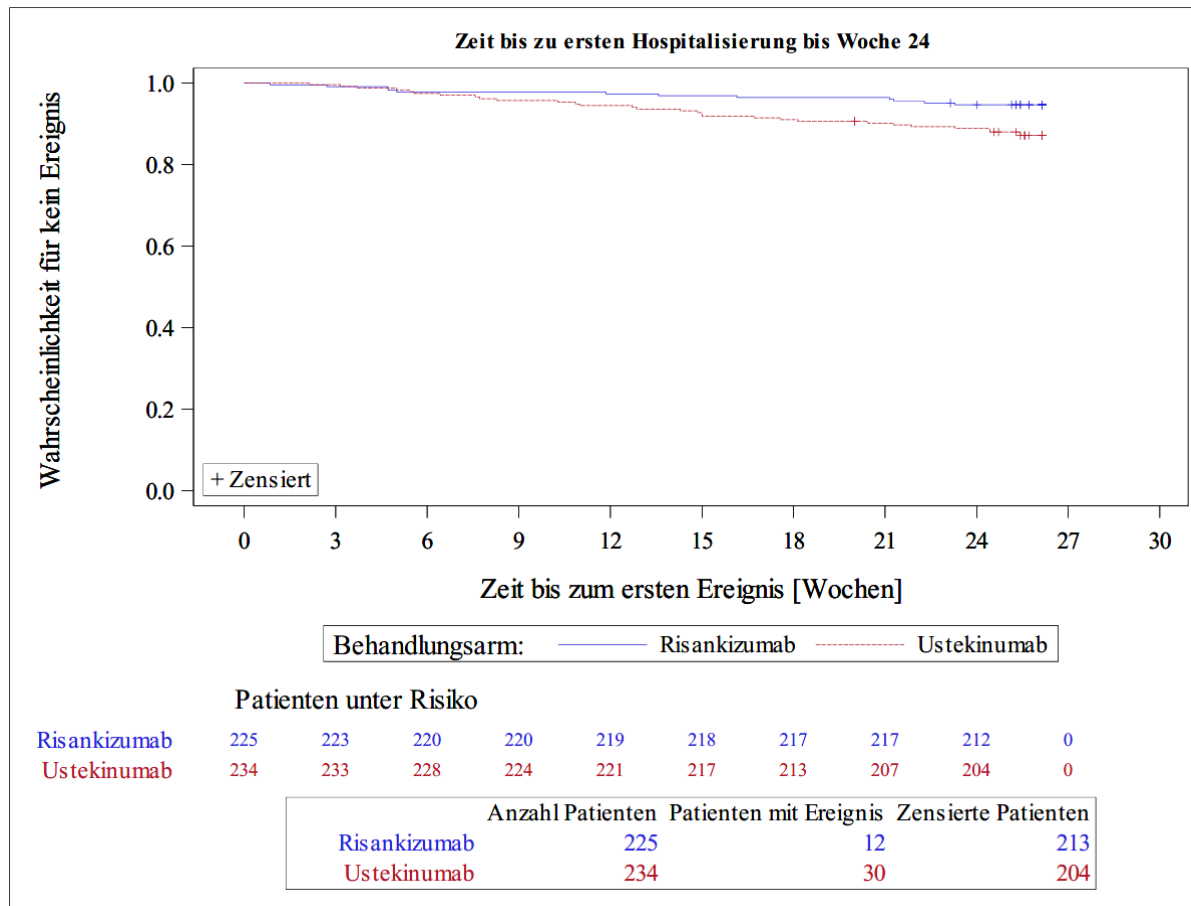


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Hospitalisierung jeglicher Ursache bis Woche 24 aus der RCT SEQUENCE, Risankizumab vs. Ustekinumab (HTA Interim Datalock, 12.01.2023, ITT1H-88 % Population)

Tabelle 9: Schweregrad der Hospitalisierungen in der RCT SEQUENCE, Risankizumab vs. Ustekinumab (HTA Interim Datalock, 12.01.2023)

Endpunkt	Risankizumab		Ustekinumab	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Schweregradeinteilung				
Hospitalisierungen jegliche Ursache (gesamt)	225	12 (5,3)	234	30 (12,8)
SUE	225	10 (4,4)	234	23 (9,8)
CTCAE Grad ≥ 3	225	10 (4,4)	234	23 (9,8)
CTCAE Grad 3	225	10 (4,4)	234	20 (8,5)
CTCAE Grad 4	225	0 (0,0)	234	3 (1,3)
Keine Angabe	225	2 (0,9)	234	7 (3,0)
Hospitalisierungen MC-bedingt (gesamt)	225	5 (2,2)	234	21 (9,0)
SUE	225	4 (1,8)	234	15 (6,4)
CTCAE Grad ≥ 3	225	4 (1,8)	234	15 (6,4)
Grad 3	225	4 (1,8)	234	13 (5,6)
Grad 4	225	0 (0,0)	234	2 (0,9)
Keine Angabe	225	1 (0,4)	234	6 (2,6)
Analysepopulation: ITT1H-88% Analysis Set				
Analysezeitpunkt: Woche 24				
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HTA: Health Technology Assessment; MC: Morbus Crohn; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Kategorie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis				

Tabelle 10: Dauer der Hospitalisierungen^a (Tage) in der RCT SEQUENCE, Risankizumab vs. Ustekinumab (HTA Interim Datalock, 12.01.2023)

	Risankizumab N = 12 / 5	Ustekinumab N = 30 / 21
Dauer der Hospitalisierungen jegliche Ursache (Tage)		
n (fehlend)	12 (0)	29 (1)
MW (SD)	5,75 (3,31)	13,69 (24,00)
Median	5,00	7,00
Min – Max	2,00 – 12,00	1,00 – 126,00
Dauer der Hospitalisierungen MC-bedingt (Tage)		
n (fehlend)	5 (0)	21 (0)
MW (SD)	7,40 (4,28)	16,57 (27,66)
Median	8,00	8,00
Min – Max	3,00 – 12,00	3,00 – 126,00
Analysepopulation: ITT1H-88% Analysis Set Analysezeitpunkt: Woche 24 a: Die genaue Berechnung der Dauer der Hospitalisierungen sind den mitgelieferten Zusatzanalysen (28) zu entnehmen. HTA: Health Technology Assessment; ITT: Intention-to-Treat; Max: Maximum; MC: Morbus Crohn; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten mit Hospitalisierung (jegliche Ursache / MC-bedingt); n: Anzahl Patienten mit nicht fehlenden Werten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Tabelle 11: Hospitalisierungen der Patienten in deutschen Studienzentren in der RCT SEQUENCE, Risankizumab vs. Ustekinumab (HTA Interim Datalock, 12.01.2023)

Endpunkt	Risankizumab		Ustekinumab	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Hospitalisierungen (jegliche Ursache)	13	1 (7,7)	18	5 (27,8)
Hospitalisierungen (MC-bedingt)	13	0 (0,0)	18	5 (27,8)
Analysepopulation: ITT1H-88% Analysis Set Analysezeitpunkt: Woche 24 HTA: Health Technology Assessment; ITT: Intention-to-Treat; MC: Morbus Crohn; N: Anzahl Patienten in deutschen Studienzentren; n: Anzahl Patienten mit Ereignis in der jeweiligen Kategorie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

5.1 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	24. April 2023
Stellungnahme zu	Risankizumab (Skyrizi)
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. I.12, Fußnote e. in Tabelle 3; S. I.42 Fußnote e. in Tabelle 16</p>	<p>Bewertung des IQWiG: <i>„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.“</i></p> <p>Anmerkung: Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung von Risankizumab beschäftigt sich mit der Indikation: „Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder InterleukinInhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben.“ Im Sinne der ‚oder‘-Verknüpfung spielt es dabei aus Sicht von Pfizer keine Rolle, auf welches Biologikum das patientenindividuelle Therapieversagen zurückzuführen ist. Alle Patientinnen aus der Studie, die in das genannte Anwendungsgebiet fallen, sind in gleichem Maß für die Auswertung zu berücksichtigen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Beantwortung von Fragestellung 2 sollte unabhängig davon erfolgen, welches Biologikum bei den Patient:innen in der Studie in der Vortherapie eingesetzt wurde und auf welches sie dann unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben.	

5.2 Stellungnahme der Sanofi Aventis Deutschland GmbH

Datum	21.04.2023
Stellungnahme zu	Risankizumab/Skyrizi®
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als pharmazeutischer Hersteller von Wirkstoffen für gastroenterologischen Indikationen, wie z.B. der eosinophilen Ösophagitis, nimmt die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V von Risankizumab (Skyrizi®) im Anwendungsgebiet Morbus Crohn zum folgenden Punkt Stellung:</p>	
<p>Vorgelegte Analysepopulation entspricht der Zulassung von Risankizumab</p> <p>Im Dossier weist der pharmazeutische Unternehmer darauf hin, dass die für die Nutzenbewertung herangezogene Population 7 Patient*innen enthielt, welche nicht entsprechend der Fachinformation mit Risankizumab behandelt wurden. Für die Nutzenbewertung wurden diese Patient*innen aus der betrachteten Risankizumab Population entfernt (n=135 → n=128). In seiner Nutzenbewertung kritisiert das IQWiG das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers als „nicht sachgerecht“ und verweist darauf, dass der Ausschluss dieser Patient*innen zu einer „potenziellen Unausgeglichenheit“ zwischen den betrachteten Behandlungsarmen führen würde.</p> <p>Sanofi möchte darauf hinweisen, dass im Entwurf für das Methodenpapier 7.0 des IQWiG darauf hingewiesen wird, dass die Nutzenbewertung im Rahmen der Zulassung durchzuführen ist. Das</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG begründet diese Vorgabe damit, dass bei Arzneimitteln, die außerhalb der in den Fachinformationen beschriebenen Zulassung eingesetzt werden, der Nutzen und/oder Schaden des Arzneimittels über- oder unterschätzt werden könne. Insofern erscheint die Intention des pU, die Analysepopulation an die Zulassungspopulation anzugleichen, nachvollziehbar.	

5.3 Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Datum	24. April 2023
Stellungnahme zu	Wirkstoff Risankizumab (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt)
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Andreas Stallmach

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In dieser Stellungnahme erfolgt eine Bewertung des möglichen Zusatznutzens von Risankizumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patient:innen mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn (MC), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen. Als „konventionelle Therapie“ wird bei MC eine Behandlung mit Mesalazin, Budesonid, systemisch wirkenden Kortikosteroiden und/oder Immunsuppressiva (Azathioprin, 6-Mercaptopurin) verstanden. Eine Behandlung mit den in dieser Indikation zugelassenen „Biologika“ umfasst die Therapie mit TNF-Antikörpern (Infliximab, Adalimumab), Vedolizumab bzw. Ustekinumab. Für Ärzte in der Praxis sind dabei insbesondere zwei Fragen wichtig:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Ist Risankizumab auch bei Patient:innen wirksam, die auf Ustekinumab nicht angesprochen (primäres Nicht-Ansprechen) oder bei denen ein Wirkungsverlust (sekundäres Nicht-Ansprechen) zu beobachten ist?2. Ist der IL-23-spezifische Antikörper Risankizumab effektiver als der IL-12/IL-23-Antikörper Ustekinumab? <p>Der Morbus Crohn (MC) ist neben der Colitis ulcerosa eine der beiden Hauptformen der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Für Deutschland wird in älteren Studien eine Prävalenz für den MC von ca. 100-200/100.000 Einwohnern angegeben (siehe dazu (1)). Neue Auswertungen von Daten der Gesetzlichen Krankenversicherungen weisen einen Anstieg in der Häufigkeit von 2012 zu 2018 von 177.997 auf 231.723 (+13%) Patient:innen mit MC aus. Rechnet man die Daten der GKV-Versicherten auf die Gesamtbevölkerung von 83,24 Millionen Einwohnern hoch, gibt es in</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Andreas Stallmach

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Deutschland ca. 270.000 Patient:innen; somit wären in Deutschland ca. 0,32% der Bevölkerung an einem MC erkrankt (2).</p> <p>Patient:innen mit MC sind lebenslang von der Krankheit betroffen und zeigen ein wechselndes Muster von immer wieder auftretender Krankheitsaktivität und auch (zeitweisen) Remissionsphasen mit ausgeprägten Beeinträchtigungen einerseits bei körperlichen Beschwerden und der Leistungsfähigkeit der Patient:innen sowie andererseits auch einer Einschränkung der Lebensqualität und Teilhabestörungen mit Beeinträchtigungen im psychosozialen Bereich. Epidemiologische Daten belegen, dass ca. 33% der Patient:innen mit MC eine Biologika-Therapie und zu 66% eine Therapie mit Immunsuppressiva bedürfen; bei einem 1/3 ist der Verlauf blande und die Patient:innen können mit einer konventionellen Therapie ausreichend behandelt werden (3).</p> <p>Das wesentliche Behandlungsziel bei Patient:innen mit MC ist das Erreichen einer stabilen steroidfreien Remission mit weitgehend normaler Lebensqualität. Dieses wird als zentrale Empfehlung zum Remissionserhalt in der aktuell gültigen deutschen Leitlinie konstatiert und stellt somit das wichtigste Behandlungsziel bei Patient:innen mit MC dar.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Andreas Stallmach

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>EMPFEHLUNG 3.1 (MODIFIZIERT 2020) Ziel einer Langzeittherapie sollte die Erhaltung der steroidfreien klinischen Remission mit einer Normalisierung der Lebensqualität sein. <i>Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens</i></p> <p>Aus: Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (4).</p> <p>Zur Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patient:innen stehen unter Berücksichtigung der Angaben in den jeweiligen Fachinformationen 5-Aminosalizylate (systemisch und topisch) sowie Kortikosteroide (topisch, systemisch) und Immunsuppressiva (Azathioprin), sowie beim Versagen dieser konventionellen Therapien Biologika (TNF-alpha-Antikörper: Infliximab, Adalimumab, sowie Vedolizumab und Ustekinumab) und small molecules (Upadacitinib) zur Verfügung.</p> <p>Bei dem Therapieziel einer Kontrolle der Krankheitsaktivität mit einer steroidfreien Medikation und dem Erreichen einer normalen Lebensqualität besitzen Biologika in der Subgruppe der Patient:innen mit komplexen Verläufen einen hohen Stellenwert, um diese Therapieziele zu erreichen. Betont werden muss, dass trotz Einführung der Biologika in die Therapie des MC große Fortschritte gemacht wurden, jedoch nicht alle Probleme gelöst wurden. Durch die Zunahme der medikamentösen Therapiemöglichkeiten bei MC, insbesondere durch die Biologika, sind chirurgische Strategien in den letzten Jahrzehnten als Behandlungsmöglichkeit immer mehr in den Hintergrund getreten. Die Operation beim MC wurde zumeist nur noch nach Ausschöpfung aller konservativen Maßnahmen bzw. Versagen dieser oder zur Behandlung von Komplikationen indiziert. Allerdings hat sich die Rate an notwendigen</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Andreas Stallmach

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>chirurgischen Interventionen trotz des immer früheren und aggressiveren Einsatzes von Biologika in den letzten 20 Jahren nicht verändert und liegt zwischen 20–35 % 5 Jahre nach Diagnosestellung (5).</p> <p>So wird bei ca. 30% der Patient:innen ein primäres Nicht-Ansprechen auf die gewählte Therapie beobachtet. Wichtiger ist jedoch, dass alle Biologika einen sogenannter Wirkungsverlust (sekundäres Nicht-Ansprechen) aufweisen. In einer großen Untersuchung unter Einbeziehung von mehr als 2.400 CED Patient:innen mit einer Nachbeobachtungszeit von 8.219 Personenjahren konnte bei MC-Patient:innen nach 12 Monaten noch bei 80% eine Behandlung mit Ustekinumab, bei 73,5%, mit Vedolizumab, bei 68,1% mit Infliximab und bei 64,2% mit Adalimumab aufgezeigt werden (6). Nach 5 Jahren erhalten nur noch 30% der MC-Patient:innen, die initial wirksame Biologika (anti-TNF)-Therapie (7); somit ist bei einem großen Teil der Patient:innen ein sekundärer Wirkverlust der verfügbaren Biologika zu konstatieren.</p> <p>Unzweifelhaft besteht somit ein Bedarf für weitere neue Therapeutika bei Patient:innen mit MC, da die bisher verfügbaren Therapeutika, einschließlich der modernen Biologika nicht für die Mehrheit der Patient:innen langfristig eine stabile steroidfreie Remission ermöglichen.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Andreas Stallmach

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Risankizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, der selektiv mit hoher Affinität an die p19-Untereinheit des humanen Interleukin 23 (IL-23) bindet, ohne an IL-12 zu binden, und dessen Interaktion mit dem IL-23-Rezeptorkomplex hemmt. Risankizumab erweitert die Gruppe der Zytokin-Antikörper gegen Interleukine. Diese haben sich mit Ustekinumab, einem humanen monoklonalen Antikörper gegen die Botenstoffe Interleukin 12 (IL-12) und IL-23, als effektive und nebenwirkungs-ärmere Behandlungen (im Vergleich zu anti-TNF-Antikörpern) bei Patient:innen mit CED erwiesen (8). Risankizumab ist für die Therapie der Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis zugelassen. Die vorliegende Stellungnahme 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.</p> <p>Im Folgenden wird zu zwei Situationen Stellung genommen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird hier eine Behandlung mit TNF-α-Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab) gewählt. 2. Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird hier eine Behandlung mit TNF-α- 	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Andreas Stallmach

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin- Inhibitor (Ustekinumab) gewählt.</p> <p>Fragestellung 1: Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Zur Beantwortung der Fragestellung 1 sind die sogenannte ADVANCE-Zulassungsstudie in der Induktionstherapie (9) sowie die Subgruppen aus der FORTIFY-Erhaltungstherapie-Studie (10) von Relevanz. In die ADVANCE-Studie wurden insgesamt 931 Patient:innen (Risankizumab 600 mg (n=373), Risankizumab 1200 mg (n=372) oder Plazebo (n=186)) aufgenommen. Eingeschlossen wurden Patient:innen mit Intoleranz/Versagen der konventionellen Therapie und/oder Biologika. 339 Patient:innen waren Biologika-naiv und hatten ein Versagen der konventionellen Therapie.</p> <p>Für die Biologika-naiven Patient:innen ergaben sich folgende Ergebnisse zu Woche 12 (es sind nur die Ergebnisse für die 600mg-Risankizumab-Gruppe (entsprechend der Zulassung dargestellt)):</p> <table border="1" data-bbox="282 1090 1361 1319"> <thead> <tr> <th></th> <th>Risankizumab (600mg i.v.)</th> <th>Plazebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CDAI-klinische Remission</td> <td>69/141(48,9%)</td> <td>18/78 (23,1,%)</td> </tr> <tr> <td>PRO (Stuhlfrequenz/abdominelle Schmerzen)</td> <td>67/141 (47,5%)</td> <td>16/78 (20,5%)</td> </tr> <tr> <td>Endoskopisches Ansprechen</td> <td>71/141 (50,4%)</td> <td>10/78 (12,8%)</td> </tr> </tbody> </table>		Risankizumab (600mg i.v.)	Plazebo	CDAI-klinische Remission	69/141(48,9%)	18/78 (23,1,%)	PRO (Stuhlfrequenz/abdominelle Schmerzen)	67/141 (47,5%)	16/78 (20,5%)	Endoskopisches Ansprechen	71/141 (50,4%)	10/78 (12,8%)	
	Risankizumab (600mg i.v.)	Plazebo												
CDAI-klinische Remission	69/141(48,9%)	18/78 (23,1,%)												
PRO (Stuhlfrequenz/abdominelle Schmerzen)	67/141 (47,5%)	16/78 (20,5%)												
Endoskopisches Ansprechen	71/141 (50,4%)	10/78 (12,8%)												

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Andreas Stallmach

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>Statistische Subgruppenanalysen wurden nicht für diese Publikation vorgenommen. Numerisch zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen der Risankizumab-600mg- und der Plazebogruppe. Für die Gesamtgruppe (Biologika-erfahren und Biologika naiv) wurden alle koprimären Endpunkte zu Woche 12 in beiden Studienarmen (ADVANCE und MOTIVATE) erreicht (p-Werte ≤ 0.0001).</p> <p>Aus den Induktionstherapie-Studien wurden Patient:innen für die Erhaltungstherapie mit Risankizumab in die FORTIFY-Studie rekrutiert. FORTIFY war eine randomisierte, doppelblinde, Plazebo-kontrollierte Multizenterstudie, in der Patient:innen in einem 1:1:1 Design Risankizumab 180 mg subkutan (s.c.), Risankizumab 360 mg s.c, oder Plazebo alle 8 Wochen bis zu Woche 52 erhielten (10). Die primären Endpunkte waren die klinische Remission und das endoskopische Ansprechen. Die Studie zeigte für die Gesamtpopulation (Ansprechen auf die Risankizumab-Induktionstherapie nach Versagen der konventionellen Therapie und/oder Biologika-Therapie) höhere klinische Remissionsraten sowie endoskopischen Ansprechens nach 360 mg Risankizumab s.c. vs. Plazebo. Für die Subgruppe der Biologika-naiven Patient:innen ergeben sich folgende Ergebnisse:</p> <table border="1" data-bbox="282 1043 1359 1278"> <thead> <tr> <th></th> <th>Risankizumab (360 mg s.c.)</th> <th>Plazebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>klinische Remission (CDAI)</td> <td>25/39 (64,1%)</td> <td>24/41(58,5%)</td> </tr> <tr> <td>Klinische Remission (Stuhlfrequenz/abdominelle Beschwerden)</td> <td>24/39 (61,5%)</td> <td>23/41 (56,1%)</td> </tr> <tr> <td>Endoskopisches Ansprechen</td> <td>21/39 (53,8%)</td> <td>11/41 (26,8%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Auch hier wurden keine statistischen Subgruppenanalysen für diese Population vorgenommen. Die numerischen Unterschiede zwischen Risankizumab und Plazebo bzgl. der klinischen Endpunkte sind klein. Lediglich beim Parameter „endoskopisches</p>		Risankizumab (360 mg s.c.)	Plazebo	klinische Remission (CDAI)	25/39 (64,1%)	24/41(58,5%)	Klinische Remission (Stuhlfrequenz/abdominelle Beschwerden)	24/39 (61,5%)	23/41 (56,1%)	Endoskopisches Ansprechen	21/39 (53,8%)	11/41 (26,8%)	
	Risankizumab (360 mg s.c.)	Plazebo												
klinische Remission (CDAI)	25/39 (64,1%)	24/41(58,5%)												
Klinische Remission (Stuhlfrequenz/abdominelle Beschwerden)	24/39 (61,5%)	23/41 (56,1%)												
Endoskopisches Ansprechen	21/39 (53,8%)	11/41 (26,8%)												

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Andreas Stallmach

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Ansprechen“ finden sich deutliche Unterschiede. Insgesamt muss bei der Betrachtung der Plazebo-Gruppe (Patient:innen nach Absetzen der Risankizumab-Induktionstherapie) auch der sogenannte „carry-over-Effekt“ berücksichtigt werden, welcher für eine langanhaltende Wirkung von Risankizumab aus der Induktionstherapie sprechen könnte.</p> <p>In der Zusammenfassung ist Risankizumab bei Patient:innen mit versagen der konventionellen Therapie wirksam. Zum Zusatznutzen im Vergleich zu anderen Biologika (TNF-AK, Vedolizumab, Ustekinumab) kann aufgrund fehlender direkter Vergleichsstudien keine Aussage gemacht werden.</p> <p>Fragestellung 2: Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben</p> <p>Für die Beantwortung dieser Fragestellung sind Daten aus den sogenannten ADVANCE- und MOTIVATE-Zulassungsstudien in der Induktionstherapie (9) sowie die Subgruppen aus der FORTIFY-Erhaltungstherapie-Studie (10) von Relevanz. Hier sind die Patient:innen mit Versagen einer Biologikatherapie relevant. In die ADVANCE-Studie wurden insgesamt 931 Patient:innen (Risankizumab 600 mg (n=373), Risankizumab 1200 mg (n=372) oder Plazebo (n=186)) aufgenommen. Eingeschlossen wurden Patient:innen mit Intoleranz/Versagen der konventionellen Therapie und/oder Biologika. 339 Patient:innen waren Biologika-naiv und hatten ein Versagen der konventionellen Therapie. Bei der MOTIVATE-Studie wurden 618 Patient:innen (Risankizumab 600 mg (n=206), Risankizumab 1200 mg (n=205) oder Plazebo (n=207)) aufgenommen. Hier wurden nur Patient:innen mit Intoleranz/Versagen auf Biologika eingeschlossen.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Andreas Stallmach

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>Für die Biologika-erfahrenen Patient:innen ergaben sich folgende Ergebnisse zu Woche 12 (es sind nur die Ergebnisse für die 600mg-Risankizumab-Gruppe (entsprechend der Zulassung dargestellt)):</p> <table border="1" data-bbox="286 643 1361 1066"> <thead> <tr> <th></th> <th>Risankizumab (360 mg s.c.)</th> <th>Plazebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>klinische Remission (CDAI) (ADVANCE + MOTIVATE = Gesamtpopulation Biologika-erfahrene Patient:innen)</td> <td>83/195 + 80/191 = 163/386 (42,2%)</td> <td>25/97 + 37/187 = 62/284 (21,8%)</td> </tr> <tr> <td>Klinische Remission (Stuhlfrequenz/abdominelle Beschwerden) (ADVANCE + MOTIVATE = Gesamtpopulation Biologika-erfahrene Patient:innen)</td> <td>79/195 + 66/191 = 145/386 (37,5%)</td> <td>22/197 + 36/187 = 58/284 (20,4%)</td> </tr> <tr> <td>Endoskopisches Ansprechen (ADVANCE + MOTIVATE = Gesamtpopulation Biologika-erfahrene Patient:innen)</td> <td>64/195 + 55/191 = 119/386 (30,8%)</td> <td>11/97 + 21/187 = 32/284 (11,3%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Auch wurden keine statistischen Subgruppenanalysen für diese Population vorgenommen. Die numerischen Unterschiede zwischen Risankizumab und Plazebo bzgl. der klinischen Endpunkte erscheinen klinisch relevant. Beim Parameter „endoskopisches Ansprechen“ finden sich deutliche Unterschiede.</p> <p>Zu den Studien ADVANCE- und MOTIVATE wurde auf der UEGW 2022 eine posthoc-Analyse zur Effektivität von Risankizumab bei Patient:innen mit Ustekinumab-Versagen vorgelegt (11). Hier zeigten sich für die Induktionstherapie nach 12 Wochen folgende Ergebnisse:</p>		Risankizumab (360 mg s.c.)	Plazebo	klinische Remission (CDAI) (ADVANCE + MOTIVATE = Gesamtpopulation Biologika-erfahrene Patient:innen)	83/195 + 80/191 = 163/386 (42,2%)	25/97 + 37/187 = 62/284 (21,8%)	Klinische Remission (Stuhlfrequenz/abdominelle Beschwerden) (ADVANCE + MOTIVATE = Gesamtpopulation Biologika-erfahrene Patient:innen)	79/195 + 66/191 = 145/386 (37,5%)	22/197 + 36/187 = 58/284 (20,4%)	Endoskopisches Ansprechen (ADVANCE + MOTIVATE = Gesamtpopulation Biologika-erfahrene Patient:innen)	64/195 + 55/191 = 119/386 (30,8%)	11/97 + 21/187 = 32/284 (11,3%)	
	Risankizumab (360 mg s.c.)	Plazebo												
klinische Remission (CDAI) (ADVANCE + MOTIVATE = Gesamtpopulation Biologika-erfahrene Patient:innen)	83/195 + 80/191 = 163/386 (42,2%)	25/97 + 37/187 = 62/284 (21,8%)												
Klinische Remission (Stuhlfrequenz/abdominelle Beschwerden) (ADVANCE + MOTIVATE = Gesamtpopulation Biologika-erfahrene Patient:innen)	79/195 + 66/191 = 145/386 (37,5%)	22/197 + 36/187 = 58/284 (20,4%)												
Endoskopisches Ansprechen (ADVANCE + MOTIVATE = Gesamtpopulation Biologika-erfahrene Patient:innen)	64/195 + 55/191 = 119/386 (30,8%)	11/97 + 21/187 = 32/284 (11,3%)												

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Andreas Stallmach

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<table border="1" data-bbox="282 528 1364 727"> <thead> <tr> <th></th> <th>Risankizumab (360 mg s.c.)</th> <th>Plazebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>klinische Remission (CDAI)</td> <td>29/79 (36,7%)</td> <td>7/59 (11,8%)</td> </tr> <tr> <td>Klinische Remission (Stuhlfrequenz/abdominelle Beschwerden)</td> <td>18/79 (22,8%)</td> <td>6/59 (10,1%)</td> </tr> <tr> <td>Endoskopisches Ansprechen</td> <td>17/79 (21,5%)</td> <td>3/59 (5%)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="282 740 1364 879">Die Posthoc-Analyse zeigt für das „schwierig zu behandelnden Patientenkollektiv“ deutliche Unterschiede zwischen den Risankizumab und Plazebo und weist auf eine klinisch relevante Wirkung von Risankizumab bei Patient:innen mit Versagen einer IL12/IL-23-Blockade hin.</p> <p data-bbox="282 895 1364 1066">Wichtiger als diese Daten zur Beantwortung der Fragestellung 2 sind die Ergebnisse der durch die Firma Abbvie initiierten Studie SEQUENCE. Ergebnisse dieser Studie liegen bisher nicht als Vollpublikation oder in Abstraktform vor. Als Grundlage für die Bewertung werden deshalb die im Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 A (Stand: 19.12.2022) vorgelegten Daten verwandt.</p> <p data-bbox="282 1082 1364 1396">SEQUENCE ist eine randomisierte, multizentrische, offene aktivkontrollierte Phase-III-Studie. Die Intervention im Vergleichsarm entspricht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Ustekinumab. Somit erfolgt in SEQUENCE ein H2H-Vergleich von Risankizumab gegenüber Ustekinumab. Die Vergleichstherapie mit Ustekinumab erfolgt durch eine Erhaltungstherapie mit 90mg alle 8 Wochen. Entsprechend der Fachinformation wird für die Erhaltungstherapie mit Ustekinumab eine Gabe von 90mg s.c. alle 12 Wochen empfohlen. Patient:innen, die bei einer Dosierung alle 12 Wochen ihr Ansprechen verlieren, können von einer Erhöhung der Dosierungsfrequenz auf alle 8 Wochen</p>		Risankizumab (360 mg s.c.)	Plazebo	klinische Remission (CDAI)	29/79 (36,7%)	7/59 (11,8%)	Klinische Remission (Stuhlfrequenz/abdominelle Beschwerden)	18/79 (22,8%)	6/59 (10,1%)	Endoskopisches Ansprechen	17/79 (21,5%)	3/59 (5%)	
	Risankizumab (360 mg s.c.)	Plazebo												
klinische Remission (CDAI)	29/79 (36,7%)	7/59 (11,8%)												
Klinische Remission (Stuhlfrequenz/abdominelle Beschwerden)	18/79 (22,8%)	6/59 (10,1%)												
Endoskopisches Ansprechen	17/79 (21,5%)	3/59 (5%)												

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Andreas Stallmach

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>profitieren. Wenn also in SEQUENCE in der Vergleichsgruppe Ustekinumab in der versorgungsrelevanten Dosierung alle 8 Wochen appliziert wird (12), ist die Vergleichstherapie auf die maximal mögliche Wirkung der zugelassenen Dosierungen von Ustekinumab ausgerichtet, womit es gegebenenfalls zu einer Überschätzung der Wirksamkeit von Ustekinumab kommen kann.</p> <p>Im Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 A werden die Daten zu Woche 24 vorgelegt. Insgesamt wurden 128 Patient:innen mit Risankizumab (Steroidtherapie beim Einschluss: n=30) und 137 Patient:innen mit Ustekinumab (Steroidtherapie beim Einschluss: n=40) behandelt. Aus der Beschreibung der Studie bei Clinical trials.gov (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04524611, letzter Zugriff 20.04.2023) geht hervor, dass alle Patient:innen eine Intoleranz oder ein inadäquates Ansprechen auf eine anti-TNF-Therapie haben mussten (Einschlusskriterium: „Demonstrated intolerance or inadequate response to one or more anti-tumor necrosis factor (TNF) therapies“). Vor diesem Hintergrund ist die in Nutzerbewertung des IQWiG auf Seite 8 formulierte Limitation der Studie (die Angabe „≤“ impliziert, dass auch Patient:innen keine Biologikavorbehandlung erhalten) formal korrekt, berücksichtigt aber nicht die Einschlusskriterien der Studie.</p> <p>Auch ist die im Gutachten des IQWiGs formulierte Limitation bezüglich einer neuen Gabe oder im Vergleich zu Studienbeginn erhöhte Steroideinnahme im Studienverlauf aus klinischer Sicht nicht nachvollziehbar, da dieses für ein unzureichendes Ansprechen auf die Biologikatherapie spricht, in der klinischen</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Andreas Stallmach

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<p>Praxis vermieden werden soll und nicht mit dem Therapieziel einer steroidfreien klinischen Remission vereinbar ist.</p> <p>Aus der Vielzahl der verschiedenen Endpunkte wurden die klinisch-relevanten Endpunkte 1. CDAI als international akzeptierter Parameter für eine klinische Remission, 2. die CDAI-basierte steroidfreie Remission, 3. PRO-2 als Patient:innen-berichteter Endpunkt, 4. der Nachweis einer endoskopischen Remission⁹ zu Woche 24, die 5. die Lebensqualität (IBDQ) und 6. die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse bzw. schwerer unerwünschter Ereignisse besonders betrachtet. Dabei ergaben sich folgende Ergebnisse:</p> <table border="1" data-bbox="360 863 1361 1201"> <thead> <tr> <th></th> <th>Risankizumab (n=128)</th> <th>Ustekinumab (n=137)</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CDAI < 150 Punkte</td> <td>58,6%</td> <td>39,5%</td> <td>p = 0,0048</td> </tr> <tr> <td>Steroidfreie Remission (CDAI < 150 Punkte, keine Steroide)</td> <td>53,9%</td> <td>33,0%</td> <td>p = 0,0015</td> </tr> <tr> <td>PRO-2</td> <td>51,4%</td> <td>36,5%</td> <td>p = 0,036</td> </tr> <tr> <td>Endoskopische Remission</td> <td>29,7%</td> <td>16,8%</td> <td>p = 0,0173</td> </tr> <tr> <td>IBDQ Gesamtscore</td> <td>62,5%</td> <td>51,4%</td> <td>p = 0,1547</td> </tr> </tbody> </table>		Risankizumab (n=128)	Ustekinumab (n=137)	p-Wert	CDAI < 150 Punkte	58,6%	39,5%	p = 0,0048	Steroidfreie Remission (CDAI < 150 Punkte, keine Steroide)	53,9%	33,0%	p = 0,0015	PRO-2	51,4%	36,5%	p = 0,036	Endoskopische Remission	29,7%	16,8%	p = 0,0173	IBDQ Gesamtscore	62,5%	51,4%	p = 0,1547	
	Risankizumab (n=128)	Ustekinumab (n=137)	p-Wert																							
CDAI < 150 Punkte	58,6%	39,5%	p = 0,0048																							
Steroidfreie Remission (CDAI < 150 Punkte, keine Steroide)	53,9%	33,0%	p = 0,0015																							
PRO-2	51,4%	36,5%	p = 0,036																							
Endoskopische Remission	29,7%	16,8%	p = 0,0173																							
IBDQ Gesamtscore	62,5%	51,4%	p = 0,1547																							

⁹ Anteil der Patienten mit SES-CD ≤ 4 und mindestens einer Reduktion von 2 Punkten gegenüber der Erhebung zu Baseline und kein Subscore > 1 in jeder individuellen Komponente zu Woche 24

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Andreas Stallmach

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<table border="1" data-bbox="360 528 1361 868"> <tr> <td>IBDQ Subscore (Darmsymptome)</td> <td>69,5%</td> <td>55,8%</td> <td>p = 0,0421</td> </tr> <tr> <td>IBDQ Subscore (Sozialfunktion)</td> <td>65,5%</td> <td>50,7%</td> <td>p = 0,0356</td> </tr> <tr> <td>IBDQ Subscore (emotionale Funktion)</td> <td>53,1%</td> <td>26,3%</td> <td>p = 0,3037</td> </tr> <tr> <td>IBDQ Subscore (systemische Funktion)</td> <td>60,2%</td> <td>55,1%</td> <td>p = 0,5238</td> </tr> <tr> <td>unerwünschte Ereignisse</td> <td>75,8%</td> <td>69,3%</td> <td>p = 0,2406</td> </tr> <tr> <td>schwere unerwünschte Ereignisse</td> <td>7,8%</td> <td>12,4%</td> <td>p = 0,2223</td> </tr> </table> <ul data-bbox="331 911 1361 1374" style="list-style-type: none"> • Die Therapie mit Risankizumab ergab einen statistisch signifikanten Vorteil im Hinblick auf das Erreichen einer CDAI klinischen Remission gegenüber Ustekinumab (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,44 [1,12; 1,87]; p = 0,0048). Die Rücklaufquoten für die CDAI-Werte lagen zu Woche 24 bei 82% bzw. 74,5%. Durch den Anteil der fehlenden Werte für diesen Endpunkt von teilweise kann eine Verzerrung durch eine nicht adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden. • Die Therapie mit Risankizumab ergab einen statistisch signifikanten Vorteil im Hinblick auf das Erreichen einer steroidfreien klinischen Remission (CDAI) gegenüber Ustekinumab (RR [95 %-KI]; p-Wert: 1,60 [1,20; 2,13]; p = 0,0015). • Wenn auch die Verwendung des CDAl zur Erfassung einer klinischen Remission, immer noch in einer Vielzahl von Studien etabliert ist und zur Einschätzung der Wirksamkeit herangezogen wird, auch kritisch gesehen werden kann (siehe dazu: 	IBDQ Subscore (Darmsymptome)	69,5%	55,8%	p = 0,0421	IBDQ Subscore (Sozialfunktion)	65,5%	50,7%	p = 0,0356	IBDQ Subscore (emotionale Funktion)	53,1%	26,3%	p = 0,3037	IBDQ Subscore (systemische Funktion)	60,2%	55,1%	p = 0,5238	unerwünschte Ereignisse	75,8%	69,3%	p = 0,2406	schwere unerwünschte Ereignisse	7,8%	12,4%	p = 0,2223	
IBDQ Subscore (Darmsymptome)	69,5%	55,8%	p = 0,0421																							
IBDQ Subscore (Sozialfunktion)	65,5%	50,7%	p = 0,0356																							
IBDQ Subscore (emotionale Funktion)	53,1%	26,3%	p = 0,3037																							
IBDQ Subscore (systemische Funktion)	60,2%	55,1%	p = 0,5238																							
unerwünschte Ereignisse	75,8%	69,3%	p = 0,2406																							
schwere unerwünschte Ereignisse	7,8%	12,4%	p = 0,2223																							

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Andreas Stallmach

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i></p> <p>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 []. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-crohns-disease-revision-2_en.pdf. letzter Zugriff: 20.04.2023) zeigten auch die von der EMA empfohlenen reinen Patient:innen-reportierten Parameter (PRO-2) einen statistisch signifikanten Vorteil für Risankizumab im Hinblick auf die PRO-2 Remission gegenüber Ustekinumab.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auch für die endoskopische Remission konnte in SEQUENCE für Risankizumab ein statistisch signifikanter Vorteil nachgewiesen werden. Zu Woche 24 erreichten 29,7% im Risankizumab-Arm und 16,8% im Ustekinumab-Arm eine endoskopische Remission. Vor dem Hintergrund der Ausgangswerte zu Woche 0 (SES-CD: 13,8 Punkte vs. 13,58 Punkte), die eine klinisch hoch-relevante mukosale Entzündung aufweisen. • Bei der Lebensqualität konnte Risankizumab bei dem IBDQ Subscore für die Darmsymptome (69,5% vs. 55,8%; p=0,0421) sowie für den Subscore für die Sozialfunktion (65,5% vs. 50,7%; p=0,0356) statistisch signifikante Vorteile gegenüber Ustekinumab aufweisen, der Gesamtscore zeigt zwar einen numerischen Vorteil, der aber nicht signifikant ist. • Die Rate unerwünschter Ereignisse bzw. schwerer unerwünschter Ereignisse ist zwischen Risankizumab und Ustekinumab nicht unterschiedlich. <p>Die Ergebnisse werden durch eine retrospektive Registerstudie der GETAID (Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif) bestätigt, in</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Andreas Stallmach

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der 100 Patient:innen (alle anti-TNF-AK exponiert, 94 Pat. mit Vedolizumab vorbehandelt, 98 Pat. Ustekinumab vorbehandelt (alle mindestens drei Biologika) und 61 Pat. hatten eine vorhergehende Resektion) mit Risankizumab behandelt und ausgewertet wurden. Zu Woche 12 erreichten 45,8% der Patient:innen eine steroidfreie Remission, 58% eine klinische Remission 78,5% zeigten ein klinisches Ansprechen (12). In diesem „schwierig zu behandelnden Patientenkollektiv“ konnte durch Risankizumab bei nahezu jedem 2. Patienten zu Woche 12 eine steroidfreie Remission erreicht werden, ¾ zeigten ein klinisches Ansprechen. Natürlich hat eine retrospektive Registerstudie Schwächen, eine kontrollierte Studie zu dieser Fragestellung ist aufgrund methodischer Probleme nicht kurzfristig durchzuführen und die fehlende Berücksichtigung der GETAID-Studie würde zu Behandlungsdefiziten führen.</p> <p>In der Zusammenfassung ist aufgrund der Ergebnisse aus der randomisierten SEQUENCE-Studie eine klinisch relevante Überlegenheit für Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab zweifelsfrei zu konstatieren. Die Überlegenheit bei den aus gastroenterologischer Sicht relevanten Endpunkten (steroidfreie Remission, endoskopische Remission, PRO-2) begründen diese Einschätzung. Auch bei Patient:innen, die nicht mehr auf Ustekinumab ansprechen bzw. nicht angesprochen haben, ist die Therapie mit Risankizumab aufgrund von Posthoc-Analysen und einer großen retrospektiven Fallserie als wirksam zu beurteilen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Manthey CF, Reher D, Huber S. Was ist gesichert in der Therapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen. Internist 2021, 62:1269–1279
2. Holstiege J, Klimke K, Akmatov MK, Kohring C, Dammertz L, Bätzing J: Bundesweite Verordnungstrends biologischer Arzneimittel bei häufigen Autoimmunerkrankungen, 2012 bis 2018. Versorgungsatlas 2021; Bericht Nr. 21/03.
3. Burisch J, Kiudelis G, Kupcinskas L, et al.: Natural disease course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study. Gut 2019, 68:423-433.
4. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D, Bokemeyer B, Dignaß A, Ehehalt R, Germer C, Grunert PC, Helwig U, Herrlinger K, Kienle P, Kreis ME, Kucharzik T, Langhorst J, Maaser C, Ockenga J, Ott C, Siegmund B, Zeißig S, Stallmach A; Collaborators. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) – August 2021 – AWMF-Registernummer: 021-004. Z Gastroenterol. 2022 Mar;60(3):332-418.
5. Germer, C.-T. Chirurgische Interventionen bei Morbus Crohn. Chirurg 2021; 92:1–2
6. Ko Y, Paramsothy S, Yau Y, Leong RW. Superior treatment persistence with ustekinumab in Crohn's disease and vedolizumab in ulcerative colitis compared with anti-TNF biological agents: real-world registry data from the Persistence Australian National IBD Cohort (PANIC) study. Aliment Pharmacol Ther 2021;54:292-301.
7. Blesl A, Binder L, Högenauer C, Wenzl H, Borenich A, Pregartner G, Berghold A, Mestel S, Kump P, Baumann-Durchschein F, Petritsch W. Limited long-term treatment persistence of first anti-TNF therapy in 538 patients with inflammatory bowel diseases: a 20-year real-world study. Aliment Pharmacol Ther. 2021 Sep;54(5):667-677.
8. Cheng D, Kochar BD, Cai T, Ananthakrishnan AN. Risk of Infections With Ustekinumab and Tofacitinib Compared to Tumor Necrosis Factor α Antagonists in Inflammatory Bowel Diseases. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022;20:2366-2372
9. D'Haens G, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, Dubinsky M, Feagan BG, Hisamatsu T, Lim A, Lindsay JO, Loftus EV Jr, Panés J, Peyrin-Biroulet L, Ran Z, Rubin DT, Sandborn WJ, Schreiber S, Neimark E, Song A, Kligys K, Pang Y, Pivorunas V, Berg S, Duan WR, Huang B, Kalabic J, Liao X, Robinson A, Wallace K, Ferrante M. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. Lancet. 2022 May 28;399(10340):2015-2030)
10. Ferrante M, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, Dubinsky M, Feagan BG, Hisamatsu T, Lim A, Lindsay JO, Loftus EV Jr, Panés J, Peyrin-Biroulet L, Ran Z, Rubin DT, Sandborn WJ, Schreiber S, Neimark E, Song A, Kligys K, Pang Y, Pivorunas V, Berg S, Duan WR, Huang B, Kalabic J, Liao X, Robinson A, Wallace K, D'Haens G. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. Lancet. 2022 May 28;399(10340):2031-2046.
11. Ferrante M, Peyrin-Biroulet L, Dignass A, Rubin DT, Danese S, D'Haens G, Kligys K, Berg s, JKalabic J, Zambrano J, Zhang Y, Fujii T, Panaccione^R. Clinical and Endoscopic Improvements with Risankizumab Induction and Maintenance Dosing Versus Placebo are Observed Irrespective of Number of Prior Failed Biologics. UEGW 2022, OP128. The American Journal of GASTROENTEROLOGY 2022; 117 SUPPLEMENT.
12. Panaccione R, Lee WL, Clark R, Kligys K, Campden RI, Grieve S, Raine T. Dose Escalation Patterns of Advanced Therapies in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: A Systematic Literature Review. Adv Ther <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02457-6>
13. Fumery M, Defrance A, Roblin X, Altwegg R, Caron B, Hébuterne X, Stefanescu C, Meyer A, Nachury M, Laharie D, Nancey S, Le Berre C, Serrero M, Geyl S, Giletta C, Ah-Soune P, Duveau

N, Uzzan M, Abitbol V, Biron A, Tran-Minh ML, Paupard T, Vuitton L, Elgharabawy Y, Peyrin-Biroulet L. Effectiveness and safety of risankizumab induction therapy for 100 patients with Crohn's disease: A GETAID multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2023; 57:426-434.

5.4 Stellungnahme der Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)

Datum	24.4.2023
Stellungnahme zu	Risankizumab (Skyrizi)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. April 2023 eine Nutzenbewertung zu Risankizumab (Skyrizi) von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG veröffentlicht.</p> <p>Risankizumab im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen 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. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheidet der G-BA zwei Patientengruppen: (A) Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben sowie (B) Patienten, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben. Für beide Patientengruppen legt der G-BA einen TNF-α-Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab) als Vergleichstherapie fest.</p> <p>Das IQWiG sieht für beide Fragestellungen einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Für (A) seien keine Daten vorgelegt worden. Für (B) identifiziert das IQWiG keine relevanten Effekte. Der Hersteller beansprucht für (B) einen Anhaltspunkt für erheblichen Zusatznutzen basierend auf mehreren Therapievorteilen im Bereich der Morbidität</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und Lebensqualität, die jedoch allesamt vom IQWiG aus der Bewertung ausgeschlossen wurden.</p>	
<p>Berücksichtigung der positiven Effekte für eine Reihe von Endpunkten</p> <p>Im Dossier des Herstellers wird eine Reihe an positiven Effekten zugunsten von Risankizumab dargestellt. Diese umfassen: CDAI klinische Remission, Steroidfreie klinische Remission, PRO-2 Remission, Steroidfreiheit, klinisches Ansprechen/Symptomatik, PRO-2 Ansprechen, Stuhlfrequenz, abdominale Schmerzen, Mukosaheilung sowie Lebensqualität nach Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) und SF-36. Alle diese Vorteile werden vom IQWiG in der Bewertung nicht berücksichtigt. Eine Begründung zu diesem Vorgehen erfolgt jedoch nur in Teilen (so hinsichtlich der Limitationen beim CDAI, Ersetzung für fehlende Werte bei PROs, Adjudizierung der krankheitsbezogenen Ereignisse bei Hospitalisierung) ist jedoch unverhältnismäßig für den kompletten Ausschluss der vorliegenden Daten. Für bestimmte Endpunkte erfolgte keine Begründung für den Ausschluss von Daten. Dies, obwohl z.B. die Stuhlfrequenz oder die abdominalen Schmerzen nach Angaben des pU im Dossier auch vom G-BA in der Beratung als patientenrelevante Endpunkte eingestuft wurden. Der G-BA sollte die Ergebnisse der Nutzenbewertung hinsichtlich der Berücksichtigung von Endpunkten kritisch hinterfragen und in seinem Vorgehen eine transparente und konsistente Bewertung der vorgelegten Evidenz gewährleisten.</p>	
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischenzeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p>	

5.5 Stellungnahme der Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Datum	24.04.2023
Stellungnahme zu	Risankizumab/Skyrizi®
Stellungnahme von	Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG Potsdamer Str. 125 10783 Berlin Deutschland

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG (nachfolgend Takeda) hat das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) und die Nutzenbewertung des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum laufenden Verfahren von Risankizumab zur Behandlung von erwachsenen 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, zu Kenntnis genommen (1).</p> <p>Takeda vermarktet das Arzneimittel Vedolizumab (Entyvio®), welches unter anderem für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen, zugelassen ist. Somit überlappen sich die Indikationsgebiete von Risankizumab und Vedolizumab. Folgerichtig ist Vedolizumab vom G-BA als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) im vorliegenden Verfahren festgelegt worden (2). Gemäß dem 5. Kapitel §19 Absatz 1 Satz 1 VerfO ist Takeda somit als betroffener pharmazeutischer Unternehmer zur Stellungnahme berechtigt (3).</p>	

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Von diesem Recht macht Takeda Gebrauch und nimmt nachfolgend Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG für den Wirkstoff Risankizumab.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I. 27	<p>Eignung des CDAI für die Nutzenbewertung</p> <p><u>IQWiG:</u></p> <p>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 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 Arzneimittelagentur (EMA) rät von einer Verwendung des CDAI als Endpunkt in der Indikation Morbus Crohn ab.</p> <p><u>Anmerkung Takeda:</u></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Morbus Crohn-Aktivitätsindex (Crohn's Disease Activity Index, CDAI) ist ein lang etablierter Score zur Einschätzung des Ansprechens bzw. der Remission bei Morbus Crohn innerhalb klinischer Studien. Folgerichtig ist der CDAI auch das zentrale Instrument zur Beurteilung der Wirksamkeit von Risankizumab in der dem Dossier zugrundeliegenden Studie SEQUENCE, in der Risankizumab gegen Ustekinumab verglichen wird. Unter anderem aufgrund von Vorteilen in Endpunkten, die mittels CDAI erhoben wurden, leitet AbbVie einen Zusatznutzen für Risankizumab ab.</p> <p>Takeda weist darauf hin, dass die EMA nur vom Einsatz des CDAI zur Abbildung des primären Endpunktes abrät, nicht jedoch zur Erfassung der sekundären oder explorativen Endpunkte (4). Aufgrund der zum Teil erheblichen Beeinträchtigung der Morbus Crohn-Patienten bzgl. der Nährstoffaufnahme sind Parameter wie Körpergewichts- und Hämatokrit-Abweichungen von der Norm unmittelbare Indikatoren des Krankheitsverlaufs und für die Patienten zumeist direkt spürbar. In Zusammenspiel mit den zusätzlich erhobenen Symptomen und Komplikationen stellt der CDAI insgesamt ein patientenrelevantes Instrument dar, das geeignet ist, um einen Zusatznutzen im Rahmen der Nutzenbewertung abzuleiten, sofern die Datenlage dies zulässt.</p> <p>Auch die Teilbegründung des IQWiGs der Nicht-Eignung des CDAs per se auf Grundlage fehlender Validierungsstudien für Grenzwerte</p>	

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ist nicht nachvollziehbar. So stellt AbbVie in Modul 4 neben anderen Auswertungen auch eine Analyse zu Mittelwertdifferenzen inklusive Hedges'g dar (5) hierin sind keine CDAI-spezifischen Grenzwerte eingebracht, die einer Validierung bedürfen. Es ist daher nicht sachgerecht, aufgrund der Unsicherheit bei Grenzwerten die Eignung des Instrumentes als solches abzulehnen und damit alle mit dem CDAI durchgeführten Analysen unberücksichtigt zu lassen.</p> <p>Takeda erachtet aus den oben genannten Gründen den breit etablierten CDAI als geeignetes Instrument zur Ableitung eines Zusatznutzen im Rahmen der Nutzenbewertung.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der CDAI ist für die Nutzenbewertung geeignet.</p>	
S. I. 28	<p><u>IQWiG:</u> Diese Operationalisierung entspricht einer weitgehenden Symptombefreiheit der Patientinnen und Patienten und ist somit augenscheinlich. Der PRO-2 wird ebenfalls von der EMA als Endpunkt in der Indikation Morbus Crohn empfohlen.</p> <p><u>Anmerkung Takeda:</u></p>	

Stellungnehmer: Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Takeda unterstützt die Einordnung des IQWiGs, dass es sich beim PRO-2 um ein für die Nutzenbewertung geeignetes Instrument handelt, insbesondere da die EMA den Endpunkt empfiehlt (4).	
S. I. 33	<p><u>IQWiG:</u> 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.</p> <p><u>Anmerkung Takeda:</u> Jede Selektion von "krankheitsbezogenen Ereignissen" kann kritisiert werden. Durch die Darstellung aller dokumentierten UE erhält man eine objektive Auswertung. Jegliche Interpretationen zu Kausalzusammenhängen mit der Erkrankung oder mit den Prüfsubstanzen fügen Subjektivität und damit Verzerrung ein.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1532; Risankizumab (Morbus Crohn) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Stand: 30.03.2023. 2023.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Risankizumab (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt); Zweckmäßige Vergleichstherapie; Stand: Oktober 2022. 2022.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, zuletzt geändert am 15.12.2022. 2022.
4. Europäische Arzneimittelagentur (EMA). Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's Disease; Stand: 28. Juni 2018. 2018.
5. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Risankizumab (Skyrizi®); Modul 4 A. 2022.

5.6 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	24. April 2023
Stellungnahme zu	Risankizumab (Morbus Crohn), Nr. 1532, A22-133, Version 1.0, Stand: 30.03.2023
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Morbus Crohn (MC) gehört zu den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Die Entzündung verläuft durch alle Gewebsschichten der Darmwand und kann jeden Abschnitt des Gastrointestinaltrakts betreffen. Leitsymptome der Erkrankung sind krampfartige Schmerzen, Durchfälle und Gewichtsverlust. Als Komplikationen können Fisteln, Abszesse und Strikturen auftreten. Die Erkrankung verläuft zumeist schubförmig.</p> <p>Zur Aktivitätsbeurteilung des MC kann der PRO(Patient-reported outcome)-2 herangezogen werden. Dieser Score beinhaltet die beiden Symptome Stuhlfrequenz und abdominaler Schmerz, die jeweils auf einer Skala von 0 (normal/keine Beschwerden) bis 3 (starke Beschwerden) kategorisiert werden.</p> <p><u>Arzneimittel</u></p> <p>Risankizumab ist seit 2019 auf dem deutschen Markt. Bislang war Risankizumab zugelassen für Patientinnen und Patienten mit Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis. Im November 2022 wurde Risankizumab außerdem zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese Behandlung nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.</p> <p>Bei MC wird die Entzündungsreaktion im Darm durch das proinflammatorische Zytokin Interleukin(IL)-23 beeinflusst.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Risankizumab ist ein selektiver humanisierter monoklonaler Immunglobulin-G1(IgG1)-Antikörper gegen IL-23. Durch die Blockade der IL-23-vermittelten Signalkaskade soll die Entzündungsreaktion unterbrochen werden und eine anhaltende Kontrolle der Erkrankung erreicht werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
IQWiG Dossier- bewertung S. I.13	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der Zusatznutzen von Risankizumab wird bewertet bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC. Die genaue Fragestellung der Dossierbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Risankizumab</p> <table border="1" data-bbox="331 730 1200 1166"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 730 434 794">Fragestellung</th> <th data-bbox="434 730 887 794">Indikation</th> <th data-bbox="887 730 1200 794">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 794 434 967">1</td> <td data-bbox="434 794 887 967">Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn^b, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben</td> <td data-bbox="887 794 1200 967">ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)^{c, d}</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 967 434 1166">2</td> <td data-bbox="434 967 887 1166">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</td> <td data-bbox="887 967 1200 1166">ein TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)^{c, d}</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="331 1166 1200 1273">a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p data-bbox="331 1273 1200 1350">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>	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}	
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}									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<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 ZVT. TNF: Tumornekrosefaktor</p> <p>Für den deutschen Versorgungskontext sind insbesondere die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (1) sowie die europäische Leitlinie der European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) (2) relevant. Beide Leitlinien empfehlen bei mittelschwerem bis schwerem aktivem MC initial eine konventionelle Induktionstherapie mit systemischen Kortikosteroiden und eine konventionelle Erhaltungstherapie mit Immunsuppressiva (Methotrexat oder Thiopurine). Bei fehlendem Ansprechen auf die konventionelle Induktionstherapie werden TNF(Tumornekrosefaktor)-α-Antikörper empfohlen, bei Versagen der konventionellen Erhaltungstherapie – ohne Priorisierung der Wirkstoffklasse –TNF-α-Antikörper, Ustekinumab oder Vedolizumab. Die durch den G-BA festgelegte ZVT bezieht sich somit offenbar auf die Erhaltungstherapie des MC.</p> <p>Es liegen keine direkt vergleichenden Studien zwischen TNF-α-Antikörpern, Ustekinumab und Vedolizumab vor. Die Auswahl des Arzneimittels erfolgt individuell in Abhängigkeit von dem Nebenwirkungsspektrum, der Schnelligkeit des Wirkungseintritts, dem Patientenalter, der Schwere der Erkrankung, den Vorbehandlungen und den Begleiterkrankungen. Die deutsche S3-Leitlinie (1) rät beispielsweise bei höherem Lebensalter aufgrund</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des Nebenwirkungsspektrums zu einer kritischen Indikationsstellung bei Thiopurinen und TNF-α-Antikörpern.</p> <p>Bei einem relevanten Anteil der Patienten mit Biologikatherapie tritt im Verlauf ein Verlust der Wirksamkeit auf. Innerhalb des ersten Behandlungsjahres betrifft dies bis zu 40 % der Patienten. Bei Versagen eines TNF-α-Antikörpers kann in Abhängigkeit der Talspiegel und dem Nachweis von Antikörpern gegen die Arzneimittel (anti-drug antibodies, ADA) entweder eine Dosisintensivierung, ein Wechsel auf einen anderen TNF-α-Antikörper oder ein Klassenwechsel erfolgen. Nach Einschätzung der AkdÄ wird zumeist erst dann ein weiterer TNF-α-Antikörper eingesetzt, wenn die beiden anderen Wirkstoffklassen (Interleukin- und Integrin-Inhibitoren) versagt haben.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.15–I.25</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 82–98</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Für Fragestellung 1 wurden durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) und das IQWiG keine geeigneten Studien identifiziert. Der pU stellt die Ergebnisse der placebokontrollierten Studien ADVANCE und FORTIFY nur ergänzend dar, ohne einen Zusatznutzen zu beanspruchen. Für Fragestellung 2 legt der pU einen präspezifizierten 50 %-Datenschnitt zu Woche 24 der Studie SEQUENCE vor, die den selektiven IL-23-Inhibitor Risankizumab mit dem kombinierten IL-12- und IL-23-Inhibitor Ustekinumab vergleicht. Im Folgenden werden Design und Patientencharakteristika der Studie SEQUENCE näher beschrieben:</p>	<p><i>Zu Patientenpopulation b)</i></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben, legt der pharmazeutische Unternehmer die Studie SEQUENCE vor.</p> <p>Bei der Studie SEQUENCE handelt es sich um eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Risankizumab mit Ustekinumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktivem</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Studiendesign</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • multizentrische, offene, 1:1 randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Risankizumab mit Ustekinumab • Stratifikation nach der Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener TNF-α-Antagonisten (≤ 1, > 1) und der Kortikosteroideinnahme zu Baseline (ja, nein) <p><u>Studiendauer</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • noch laufende Studie, präspezifizierter 50 %-Datenschnitt zu Woche 24 • Screening 35 Tage, randomisierte Behandlung geplant über 48 Wochen, Nachbeobachtung geplant über 140 Tage <p><u>Studienpopulation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • randomisierte Patienten: Risankizumab n = 265; Ustekinumab: n = 262 • Patienten mit Studiendauer über 24 Wochen oder Studienabbruch bis Datenschnitt: Risankizumab n = 135, davon mit zulassungskonformer Induktionstherapie: n = 128; Ustekinumab: n = 137 <p><u>Studienmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Induktionstherapie (ab Protokollversion 2): Risankizumab i.v. 600 mg zu Woche 0, 4 und 8 bzw. Ustekinumab i.v. 	<p>mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn, die unzureichend auf TNF-α-Antagonisten angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Die Behandlung mit Risankizumab erfolgte ab Protokollversion 2 fachinformationskonform.</p> <p>Die Studie unterteilt sich in eine 35-tägige Screeningphase, eine 48-wöchige Behandlungsphase (48 Wochen oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung des Prüfarztes oder des Patienten) und eine 140-tägige Nachbeobachtungsphase.</p> <p>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.</p> <p>Als primärer Endpunkt werden die klinische Remission (CDAI < 150) zu Woche 24 und die endoskopische Remission zu Woche 48 erhoben. Darüber hinaus werden Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt mit der Stellungnahme Ergebnisse der Studie SEQUENCE zum 2. präspezifizierten Datenschnitt (HTA Interim Lock) vom 12.01.2023 vor. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 88 % der randomisierten Patientinnen und Patienten (232 Patientinnen und Patienten im</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gewichtsadaptiert (≤ 55 kg 260 mg; > 55 kg bis 85 kg 390 mg; > 85 kg 520 mg) einmalig zu Woche 0</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhaltungstherapie: Risankizumab s.c. 360 mg zu Woche 12 und dann alle acht Wochen bzw. Ustekinumab s.c. 90 mg zu Woche 8 und dann alle acht Wochen • begleitende Fortführung einer stabilen, vorbestehenden Therapie mit Immunsuppressiva, oralen Aminosalicylaten, MC-bedingten Antibiotika und oralen Kortikosteroiden bis maximal zu einem Prednisonäquivalent von 20 mg/Tag erlaubt (Details siehe IQWiG Dossierbewertung, Tabelle 7) <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • mittelschwerer bis schwerer aktiver MC, operationalisiert als <ul style="list-style-type: none"> - Crohn's Disease Activity Index (CDAI) 220–450 - Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (SES-CD) ≥ 6 bei Erkrankung des Ileokolons oder Kolons oder SES-CD ≥ 4 bei isolierter Erkrankung des Ileums - durchschnittliche tägliche Stuhlfrequenz ≥ 4 und/oder ein durchschnittlicher täglicher abdominaler Schmerzwert ≥ 2 (auf einer Skala von 0 = keine, 1 = mild, 2 = mittelschwer, 3 = schwer) • unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit gegenüber TNF-α-Antagonisten (Infliximab, Adalimumab, Certolizumab) 	<p>Risankizumab-Arm und 234 Patientinnen und Patienten im Ustekinumab-Arm) mindestens 24 Wochen unter Behandlung oder hatten die Studie vorzeitig abgebrochen. Die für die Bewertung relevante Teilpopulation umfasst 222 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 224 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm und berücksichtigt nur die Patientinnen und Patienten, die ab Protokollversion 2 in die Studie eingeschlossen wurden. Zudem gehen hier die Patientinnen und Patienten in den Analysen der Wirksamkeitsendpunkte jeweils mit ihren beobachteten Werten ein, unabhängig davon, ob eine Therapie mit Kortikosteroiden oberhalb des Niveaus zu Studienbeginn erfolgt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<p>pegol oder ein Biosimilar) ≥ 8 Wochen vor Baseline (Details siehe IQWiG Dossierbewertung, Tabelle 6)</p> <ul style="list-style-type: none"> keine Vortherapie mit Integrin- oder Interleukin-Inhibitoren <p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> klinische Remission (CDAI < 150) zu Woche 24 endoskopische Remission zu Woche 48 <p><u>Patientencharakteristika</u></p> <p>Die untersuchten Patienten waren im Mittel 40 Jahre alt und litten seit durchschnittlich acht Jahren an MC. Männer und Frauen wurden etwa gleich häufig eingeschlossen. Die Hälfte der Patienten stammte aus Europa. Wie auch das IQWiG anmerkt, legt die Patientencharakterisierung des pU es nahe, dass Patienten an der Studie teilgenommen haben, bei denen kein Therapieversagen mit einem TNF-α-Antagonisten dokumentiert war (Anzahl fehlgeschlagener TNF-α-Antagonisten < 1). Es ist unklar, wie groß diese Patientengruppe ist.</p> <p>Tabelle 2: Patientencharakteristika in der Studie SEQUENCE</p> <table border="1" data-bbox="331 1121 1205 1382"> <thead> <tr> <th></th> <th>Risankizumab n = 128</th> <th>Ustekinumab n = 137</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alter (MW)</td> <td>40 Jahre</td> <td>39 Jahre</td> </tr> <tr> <td>männliches Geschlecht</td> <td>52 %</td> <td>45 %</td> </tr> <tr> <td>Erkrankungsdauer (MW)</td> <td>8 Jahre</td> <td>8 Jahre</td> </tr> <tr> <td>Raucher</td> <td>28 %</td> <td>18 %</td> </tr> <tr> <td>Stuhlfrequenz/Tag</td> <td>6</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table>		Risankizumab n = 128	Ustekinumab n = 137	Alter (MW)	40 Jahre	39 Jahre	männliches Geschlecht	52 %	45 %	Erkrankungsdauer (MW)	8 Jahre	8 Jahre	Raucher	28 %	18 %	Stuhlfrequenz/Tag	6	6	
	Risankizumab n = 128	Ustekinumab n = 137																		
Alter (MW)	40 Jahre	39 Jahre																		
männliches Geschlecht	52 %	45 %																		
Erkrankungsdauer (MW)	8 Jahre	8 Jahre																		
Raucher	28 %	18 %																		
Stuhlfrequenz/Tag	6	6																		

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
	<table border="1"> <tr> <td>abdominale Schmerzen*</td> <td>2</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>IBDQ-Gesamtscore</td> <td>119</td> <td>114</td> </tr> <tr> <td>CDAI</td> <td>311</td> <td>303</td> </tr> <tr> <td>SES-CD</td> <td>14</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>Anzahl fehlgeschlagener TNF-α-Antagonisten ≤ 1</td> <td>77 %</td> <td>73 %</td> </tr> <tr> <td>Kortikosteroide</td> <td>23 %</td> <td>29 %</td> </tr> <tr> <td>Immunsuppressiva</td> <td>15%</td> <td>18 %</td> </tr> <tr> <td colspan="3">CDAI: Crohn's Disease Activity Index; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; MW: Mittelwert; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; TNF: Tumornekrosefaktor * auf einer Skala von 0 = keine, 1 = mild, 2 = mittelschwer, 3 = schwer</td> </tr> </table>	abdominale Schmerzen*	2	2	IBDQ-Gesamtscore	119	114	CDAI	311	303	SES-CD	14	14	Anzahl fehlgeschlagener TNF- α -Antagonisten ≤ 1	77 %	73 %	Kortikosteroide	23 %	29 %	Immunsuppressiva	15%	18 %	CDAI: Crohn's Disease Activity Index; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; MW: Mittelwert; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; TNF: Tumornekrosefaktor * auf einer Skala von 0 = keine, 1 = mild, 2 = mittelschwer, 3 = schwer				
abdominale Schmerzen*	2	2																									
IBDQ-Gesamtscore	119	114																									
CDAI	311	303																									
SES-CD	14	14																									
Anzahl fehlgeschlagener TNF- α -Antagonisten ≤ 1	77 %	73 %																									
Kortikosteroide	23 %	29 %																									
Immunsuppressiva	15%	18 %																									
CDAI: Crohn's Disease Activity Index; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; MW: Mittelwert; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; TNF: Tumornekrosefaktor * auf einer Skala von 0 = keine, 1 = mild, 2 = mittelschwer, 3 = schwer																											
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.19–I.39</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 94–98</p>	<p><u>Eignung der Studien zur Nutzenbewertung</u></p> <p>Die AkdÄ folgt der Einschätzung des IQWiG, dass aktuell keine geeigneten Studiendaten für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vorliegen:</p> <p>1. Umsetzung der ZVT: Der gewählte Komparator entspricht einer leitliniengerechten Therapieoption bei Versagen von TNF-α-Antagonisten. Ustekinumab wurde allerdings nicht vollständig zulassungskonform verabreicht. Laut Fachinformation beträgt der reguläre Behandlungsabstand zwölf Wochen. Ein achtwöchiger Abstand wird nur für Patienten mit einem Wirkungsverlust unter der zwölf-wöchigen Dosierungsfrequenz empfohlen. Diese Überdosierung führt potenziell zu einer höheren Rate unerwünschter Wirkungen unter Ustekinumab als eine niedrigere, zulassungskonforme Dosierung. In der Studie</p>																										

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>SEQUENCE werden deshalb möglicherweise die Risiken von Ustekinumab im Vergleich zu Risankizumab überschätzt.</p> <p>2. Studiendauer: Nach Einschätzung der AkdÄ ist die Studiendauer mit 24 Wochen zu kurz im Indikationsgebiet einer chronischen Erkrankung, die eine lebenslange Therapie erfordert. Standard hierfür ist eine Studiendauer über 52 Wochen. Zudem entfallen bis zum vorliegenden Datenschnitt der Studie SEQUENCE lediglich zwölf Wochen auf die klinisch besonders relevante Phase der Erhaltungstherapie.</p> <p>3. Studienpopulation: Insgesamt erscheint die Studienpopulation repräsentativ für Patienten mit schwerem bis mittelschwerem MC. Allerdings ist unklar, bei wie vielen der Patienten – entgegen der vorgegebenen Fragestellung des G-BA – kein Therapieversagen unter einem TNF-α-Antagonisten bestand (siehe oben Patientencharakteristika). Zudem erfolgte bis zum 28.09.2022 eine nicht zulassungskonforme Induktionsbehandlung mit 1200 mg Risankizumab. Dies betrifft im präspezifizierten Datenschnitt sieben Patienten. Der nachträgliche Ausschluss dieser Patienten gefährdet laut IQWiG die Ausgeglichenheit zwischen Interventions- und Kontrollgruppe hinsichtlich relevanter Baselinecharakteristika. So werden beispielsweise trotz stratifizierter Randomisierung Kortikosteroide unterschiedlich häufig in den Studienarmen genutzt (23 % vs. 29 %).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Vollständigkeit der Studiendaten: Es besteht eine beträchtliche Diskrepanz zwischen der Anzahl an Patienten mit Studienabbruch (Risankizumab vs. Ustekinumab: 2 % vs. 9 %) und der Anzahl an Patienten, für die keine Daten zu wichtigen Endpunkten vorliegen (beispielsweise zur klinischen Remission, operationalisiert mit PRO-2: 21 % vs. 27 %). Die Anzahl der Patienten mit fehlenden Daten übersteigt somit die Anzahl der Studienabbrecher um 15–20 %. Diese ungeklärte und hohe Anzahl an fehlenden Studiendaten weckt Zweifel an einer adäquaten Datenerhebung und -analyse. Das IQWiG erläutert ausführlich, weshalb Ersetzungsstrategien in dieser Situation keine ausreichend sichere Beurteilung der Endpunkte ermöglichen.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.26–I.29</p> <p>Dossier pU, Modul 4A S.100–212</p>	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Wirksamkeit</p> <p>Aus Sicht des IQWiG ist der vom pU für die klinische Remission herangezogene Endpunkt CDAl nicht für die Nutzenbewertung geeignet, da keine Validierungsstudien für Grenzwerte vorliegen und in diesen Endpunkt auch Parameter eingehen, die nicht unmittelbar patientenrelevant sind (z. B. Hämatokrit, Körpergewicht). Das IQWiG operationalisiert deshalb „klinische Remission“ entsprechend der Empfehlung der europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) mittels PRO-2 (durchschnittliche Stuhlfrequenz $\leq 2,8$/Tag und durchschnittlicher abdominaler Schmerz ≤ 1/Tag auf einer Skala von 0 = keine, 1 = mild, 2 =</p>	<p><i>Zu Patientenpopulation b)</i></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Es traten in beiden Behandlungsarmen keine Todesfälle auf.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Klinische Remission (PRO-2)</i></p> <p>In der vorliegenden Bewertung 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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mittelschwer, 3 = schwer), wobei ein Mittelwert über sieben Tage gebildet wird.</p> <p>Die durch den pU vorgenommene Operationalisierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) ist aus Sicht des IQWiG für die Nutzenbewertung geeignet. Der IBDQ umfasst 4 Domänen (Darmsymptome, systemische Symptome, emotionale Funktion, soziale Funktion) mit insgesamt 32 Fragen, die jeweils auf einer Skala von eins bis sieben bewertet werden, wobei höhere Werte einem besseren Zustand entsprechen.</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt nicht die Angaben zur krankheitsbedingten Hospitalisierung, da unklar ist, wie krankheitsbezogene Ereignisse adjudiziert wurden.</p> <p>Tabelle 3 zeigt die in der Studie SEQUENCE ermittelte Wirksamkeit von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab. Die ermittelten Konfidenzintervalle überdecken den Nulleffekt überwiegend nur knapp (PRO-2 Remission, IBDQ Subscore Darmsymptome, SF-36 PCS) bzw. enthalten die Null (IBDQ Gesamtscore, IBDQ Subscore systemische Symptome, Gesamthospitalisierungen). Die fehlende Verblindung führt zu einer potenziellen Verzerrung der patientenberichteten Endpunkte. Die AkdÄ folgt der Einschätzung des IQWiG, dass aufgrund der oben beschriebenen Limitationen der Studie SEQUENCE – insbesondere aufgrund der hohen Anzahl fehlender Studiendaten – keine validen Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit von Risankizumab abgeleitet werden können.</p>	<p>durchschnittliche Stuhlfrequenz ≤ 2.8/Tag und durchschnittlicher abdominaler Schmerz ≤ 1/Tag und beide jeweils nicht schlechter als zur Baseline, zu Woche 24 herangezogen.</p> <p>Für den Endpunkt klinische Remission, erhoben mit dem PRO-2, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab.</p> <p><i>Steroidfreie Remission (PRO-2)</i></p> <p>Der Endpunkt steroidfreie Remission wurde operationalisiert als durchschnittliche tägliche Stuhlfrequenz $\leq 2,8$ und durchschnittliche tägliche abdominale Schmerzen ≤ 1 und beide jeweils nicht schlechter als zu Studienbeginn bei gleichzeitiger Steroidfreiheit zu Woche 24.</p> <p>Obwohl unklar bleibt, bei wie vielen Patientinnen und Patienten eine Therapie ausschließlich mit topischen Kortikosteroiden erfolgte, wird der Endpunkt als patientenrelevant erachtet. Die Freiheit der Gabe von Steroiden wird als übergeordnetes Therapieziel in der Behandlung des Morbus Crohn gesehen. Auch wenn systemische Glukokortikoide grundsätzlich ein höheres Nebenwirkungsprofil haben, wird auch die Freiheit von topischen Glukokortikoiden angestrebt. Dies wurde durch die Stellungnehmer in der mündlichen Anhörung bestätigt. Es verbleiben allerdings Unsicherheiten, da zu Studienbeginn nur 25 % der Patienten Kortikosteroide erhalten haben. Zudem liegen mit der vorliegenden Operationalisierung zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts keinerlei Informationen über die Dauer der Steroidfreien Remission vor.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
	<p>Tabelle 3: Wirksamkeit von Risankizumab in der Studie SEQUENCE (Woche 24)</p> <table border="1" data-bbox="331 486 1205 1029"> <thead> <tr> <th></th> <th>Risankizumab n = 128</th> <th>Ustekinumab n = 137</th> <th>RR (95 % CI) p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PRO-2 Remission</td> <td>51 %</td> <td>37 %</td> <td>1,35 (1,02–1,78) p = 0,036</td> </tr> <tr> <td>klinisches Ansprechen PRO-2 (Verbesserung ≥ 15 %)</td> <td>68 %</td> <td>50 %</td> <td>1,33 (1,08–1,63) p = 0,008</td> </tr> <tr> <td>IBDQ Gesamtscore (Verbesserung ≥ 15 %)</td> <td>63 %</td> <td>51 %</td> <td>1,17 (0,94–1,46) p = 0,155</td> </tr> <tr> <td>IBDQ Subscore Darmsymptome (Verbesserung ≥ 15 %)</td> <td>70 %</td> <td>56 %</td> <td>1,23 (1,01–1,49) p = 0,0421</td> </tr> <tr> <td>IBDQ Subscore systemische Symptome (Verbesserung ≥ 15 %)</td> <td>60 %</td> <td>55 %</td> <td>1,07 (0,87–1,32) p = 0,524</td> </tr> <tr> <td>SF-36 PCS (Verbesserung ≥ 15 %)</td> <td>25 %</td> <td>15 %</td> <td>1,69 (1,02–2,80) p = 0,044</td> </tr> <tr> <td>Gesamthospitalisierung</td> <td>6 %</td> <td>10 %</td> <td>0,65 (0,28–1,52) p = 0,323</td> </tr> <tr> <td>endoskopische Remission* (SES-CD)</td> <td>30 %</td> <td>17 %</td> <td>1,75 (1,10–2,77) p = 0,017</td> </tr> </tbody> </table> <p>CI: Konfidenzintervall, IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, PCS: Physical Health Component Summary Score, PRO: Patient Reported Outcomes (patientenberichtete Endpunkte), RR: relatives Risiko; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF-36: Short Form-36 * SES-CD ≤ 4 und mindestens eine Reduktion von 2 Punkten gegenüber der Erhebung zu Baseline und kein Subscore > 1 in jeder individuellen Komponente</p> <p>Sicherheit</p> <p>Es traten in beiden Studienarmen keine Todesfälle auf. Die Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse (UE), die Häufigkeit der</p>		Risankizumab n = 128	Ustekinumab n = 137	RR (95 % CI) p-Wert	PRO-2 Remission	51 %	37 %	1,35 (1,02–1,78) p = 0,036	klinisches Ansprechen PRO-2 (Verbesserung ≥ 15 %)	68 %	50 %	1,33 (1,08–1,63) p = 0,008	IBDQ Gesamtscore (Verbesserung ≥ 15 %)	63 %	51 %	1,17 (0,94–1,46) p = 0,155	IBDQ Subscore Darmsymptome (Verbesserung ≥ 15 %)	70 %	56 %	1,23 (1,01–1,49) p = 0,0421	IBDQ Subscore systemische Symptome (Verbesserung ≥ 15 %)	60 %	55 %	1,07 (0,87–1,32) p = 0,524	SF-36 PCS (Verbesserung ≥ 15 %)	25 %	15 %	1,69 (1,02–2,80) p = 0,044	Gesamthospitalisierung	6 %	10 %	0,65 (0,28–1,52) p = 0,323	endoskopische Remission* (SES-CD)	30 %	17 %	1,75 (1,10–2,77) p = 0,017	<p>Für den Endpunkt Steroidfreie Remission, erhoben mit dem PRO-2, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab.</p> <p><i>Hospitalisierung (krankheitsspezifische Hospitalisierung und Gesamthospitalisierung)</i></p> <p>Insgesamt ist nicht hinreichend sichergestellt, dass der Endpunkt krankheitsspezifische Hospitalisierung tatsächlich überwiegend schwere durch Morbus Crohn bedingte Ereignisse abbildet. Daher wird er im vorliegenden Fall nicht für die Bewertung herangezogen. Des Weiteren ist davon auszugehen, dass auch Daten unter Folgetherapie in die Auswertungen eingingen, wobei unklar bleibt ob Hospitalisierungen ggf. auch zur Einleitung von Folgetherapien erfolgten. Beides betrifft auch den Endpunkt Gesamthospitalisierung, weswegen dieser nicht sinnvoll interpretierbar ist und ebenfalls im vorliegenden Fall nicht herangezogen wird.</p> <p><i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)</i></p> <p>Zusätzlich zum Gesamtscore (siehe Ausführungen zur Lebensqualität) werden die 2 Subcores Darmsymptome und systemische Symptome des IBDQ zur Beurteilung der Symptomatik herangezogen.</p> <p><i>Darmsymptome (IBDQ)</i></p> <p>Für den Endpunkt Darmsymptome, erhoben mit dem entsprechenden Subscore des IBDQ, zeigt sich ein statistisch</p>
	Risankizumab n = 128	Ustekinumab n = 137	RR (95 % CI) p-Wert																																			
PRO-2 Remission	51 %	37 %	1,35 (1,02–1,78) p = 0,036																																			
klinisches Ansprechen PRO-2 (Verbesserung ≥ 15 %)	68 %	50 %	1,33 (1,08–1,63) p = 0,008																																			
IBDQ Gesamtscore (Verbesserung ≥ 15 %)	63 %	51 %	1,17 (0,94–1,46) p = 0,155																																			
IBDQ Subscore Darmsymptome (Verbesserung ≥ 15 %)	70 %	56 %	1,23 (1,01–1,49) p = 0,0421																																			
IBDQ Subscore systemische Symptome (Verbesserung ≥ 15 %)	60 %	55 %	1,07 (0,87–1,32) p = 0,524																																			
SF-36 PCS (Verbesserung ≥ 15 %)	25 %	15 %	1,69 (1,02–2,80) p = 0,044																																			
Gesamthospitalisierung	6 %	10 %	0,65 (0,28–1,52) p = 0,323																																			
endoskopische Remission* (SES-CD)	30 %	17 %	1,75 (1,10–2,77) p = 0,017																																			

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<p>schwerwiegenden UE (SUE) und die Anzahl der Therapieabbrüche aufgrund von UE unterschieden sich zwischen den Armen nicht signifikant (siehe Tabelle 4). Aus Sicht der AkdÄ gelten für die Sicherheitsaspekte die gleichen Limitationen wie für die Wirksamkeitsendpunkte. Auf Basis der aktuellen Studiendaten ist deshalb ein valider Vergleich der Verträglichkeit von Risankizumab und Ustekinumab nicht möglich.</p> <p>Tabelle 4: Verträglichkeit von Risankizumab in der Studie SEQUENCE (Woche 24)</p> <table border="1" data-bbox="331 734 1187 1013"> <thead> <tr> <th></th> <th>Risankizumab n = 128</th> <th>Ustekinumab n = 137</th> <th>RR (95 % CI) p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>UE</td> <td>76 %</td> <td>70 %</td> <td>1,09 (0,94–1,27) p = 0,241</td> </tr> <tr> <td>SUE</td> <td>8 %</td> <td>12 %</td> <td>0,63 (0,30–1,32) p = 0,222</td> </tr> <tr> <td>Therapieabbruch aufgrund von UE</td> <td>2 %</td> <td>4 %</td> <td>0,36 (0,07–1,74) p = 0,202</td> </tr> </tbody> </table> <p>SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: unerwünschtes Ereignis</p>		Risankizumab n = 128	Ustekinumab n = 137	RR (95 % CI) p-Wert	UE	76 %	70 %	1,09 (0,94–1,27) p = 0,241	SUE	8 %	12 %	0,63 (0,30–1,32) p = 0,222	Therapieabbruch aufgrund von UE	2 %	4 %	0,36 (0,07–1,74) p = 0,202	<p>signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab.</p> <p><i>Systemische Symptome (IBDQ)</i> Für den Endpunkt systemische Symptome, erhoben mit dem entsprechenden Subscore des IBDQ, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)</i> Der IBDQ ist ein verbreitetes und validiertes krankheitsspezifisches Instrument in der vorliegenden Indikation Morbus Crohn. 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. Die Gesamtpunktzahl (IBDQ Gesamtscore) reicht von 32 bis 224 Punkten. Für die 4 Domänen können separate Subscores berechnet werden. Der IBDQ Gesamtscore wird der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zugeordnet.</p> <p><i>IBDQ-Gesamtscore</i></p>
	Risankizumab n = 128	Ustekinumab n = 137	RR (95 % CI) p-Wert															
UE	76 %	70 %	1,09 (0,94–1,27) p = 0,241															
SUE	8 %	12 %	0,63 (0,30–1,32) p = 0,222															
Therapieabbruch aufgrund von UE	2 %	4 %	0,36 (0,07–1,74) p = 0,202															

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem IBDQ-Gesamtscore, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab.</p> <p><i>Short Form (36) Health Survey (SF-36)</i> Der SF-36 ist ein krankheitsunspezifisches Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p><i>SF-36 körperlicher Summenscore (PCS)</i> Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem SF-36 körperlicher Summenscore (PCS), zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2]. Dies wird als klinisch relevanter Effekt interpretiert.</p> <p><i>SF-36 psychischer Summenscore (MCS)</i> Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem SF-36 psychischer Summenscore (MCS), zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab. Das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2]. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt klinisch relevant ist.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Zu den Endpunkten der Nebenwirkungen liegen keine geeigneten Daten vor. Dies liegt darin begründet, dass die Auswahl der Ereignisse, die der pharmazeutische Unternehmer als erkrankungsbezogen ansieht, zum einen nicht vollständig erscheint, und dass zum anderen unklar bleibt, mit welcher klinischen Rationale die entsprechenden Ereignisse vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewählt wurden.</p>
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen bei beiden Fragestellungen als nicht belegt an, da der pU keine geeigneten Daten vorlegen kann. Auch nach Einschätzung der AkdÄ ist es nicht möglich, anhand der vorliegenden Studiendaten den Stellenwert von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab zu beurteilen. Insbesondere fehlen ausreichend vollständige Daten über eine angemessen lange Behandlungsdauer des MC. Eine erneute Nutzenbewertung nach regulärem Abschluss der Studie SEQUENCE erscheint sinnvoll. Bei der Auswertung sollten die Empfehlungen des IQWiG zum Umgang mit fehlenden Daten berücksichtigt werden.</p>	<p><u>Zu Patientengruppe a)</u></p> <p>Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer keine (vergleichenden) Studien vor. Da keine Daten vorliegen, ist ein Zusatznutzen für die Patientenpopulation a nicht belegt.</p> <p><u>Zu Patientengruppe b)</u></p> <p>Für diese Patientengruppe liegt die Studie SEQUENCE vor, die Risankizumab im Vergleich zu 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, untersuchte.</p> <p>Es traten keine Todesfälle auf.</p> <p>Hinsichtlich Morbidität zeigen sich in den Endpunkten „klinische Remission (PRO-2)“, „steroidfreie Remission (PRO-2)“ und</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>„Darmsymptome (IBDQ)“ statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Risankizumab.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich in den Endpunkten „IBDQ-Gesamtscore“ und „SF-36 körperlicher Summenscore“ statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile zugunsten von Risankizumab.</p> <p>In der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine geeigneten Daten vor.</p> <p>Insgesamt weist die Studie Unsicherheiten insbesondere bezüglich des hohen Anteils ersetzter bzw. fehlender Werte sowie der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und aufgrund der nicht vollständig fachinformationskonformen Verabreichung von Ustekinumab im Kontrollarm auf.</p> <p>In der Gesamtschau der positiven Effekte unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten, stellt der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen fest.</p>
	<p>Fazit</p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der Zusatznutzen von Risankizumab bei Erwachsenen mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC bei beiden Fragestellungen nicht belegt ist.</p>	

Literaturverzeichnis

1. 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) - August 2021 - AWMF-Registernummer: 021-004. Z Gastroenterol 2022; 60: 332-418.
2. Torres J, Bonovas S, Doherty G et al.: ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohns Colitis 2020; 14: 4-22.

5.7 Stellungnahme von Dr. Falk Pharma GmbH

Datum	24.04.2023
Stellungnahme zu	Risankizumab (Skyrizi®)
Stellungnahme von	Dr. Falk Pharma GmbH Leinenweberstrasse 5 79108 Freiburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr Falk Pharma

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. April 2023 eine Nutzenbewertung zu Risankizumab (Skyrizi®) von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG veröffentlicht.</p> <p>Risankizumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Stellungnahme bezieht sich ausschließlich auf die folgenden Anwendungsgebiete:</p> <p>Skyrizi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen 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.</p> <p>Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt:</p> <p>Fragestellung Teilpopulation 1:</p> <p>Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilpopulation 1:</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Dr Falk Pharma

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>TNF-α-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)</p> <p>Fragestellung Teilpopulation 2</p> <p>Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF-α-Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Teilpopulation 2:</p> <p>TNF-Inhibitor (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)</p> <p>Das IQWiG sieht in beiden Fragestellungen (Teilpopulationen) keinen Zusatznutzen für Risankizumab,</p> <p>Zur Beurteilung des Zusatznutzens von Risankizumab wurde die noch laufende Studie SEQUENCE herangezogen - eine offene RCT zum Vergleich 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.</p> <p>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.</p>	

Stellungnehmer: Dr Falk Pharma

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Fragestellung 1 entspricht das Ausmaß des Zusatznutzens dem des pU (kein Zusatznutzen), in der Fragestellung 2 weicht diese jedoch ab (Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen)</p> <p>Das IQWiG stützt seine Einschätzung u.a. auf die Auswertungen des pharmazeutischen Unternehmers bezüglich der Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die das IQWiG zur Nutzenbewertung als nicht geeignet hält. Darüber hinaus bemängelt das IQWiG, die nicht vollständig fachinformationskonform durchgeführte Behandlung mit Ustekinumab.</p> <p>Die nicht vollständig fachinformationskonform umgesetzte Behandlung mit Ustekinumab ist möglicherweise dem internationalen Studienprotokoll geschuldet. Internationale Studien wie SEQUENCE können nicht alle weltweit existierenden Zulassungen im Indikationsgebiet berücksichtigen. Letztendlich führte die nicht vollständig fachinformationskonforme Behandlung mit Ustekinumab zu keinem Studienabbruch und können zumindest in einigen Endpunkten zur Bewertung herangezogen werden</p>	

Stellungnehmer: Dr Falk Pharma

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext</p> <p>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.</p> <p>Der pU begründet dies damit, dass das 8-wöchige Dosierungsschema in der Erhaltungstherapie dem etablierten Therapiestandard in Deutschland entspreche 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.</p> <p>Diese Fragestellung sollte von den medizinischen Fachgesellschaften überprüft bzw. kommentiert werden.</p>	

Stellungnehmer: Dr Falk Pharma

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Des Weiteren sei noch angemerkt, dass Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar sind gemäß §6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung:</p> <p>„Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“</p> <p>Um die Festlegung des G-BA zur zVT nachvollziehen zu können, wären hierzu tragende Gründe für die Festlegung notwendig. Es wird angeregt diese im Rahmen der Nutzenbewertung vom G-BA zusammen, mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung zu stellen.</p>	

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Risankizumab (D-892)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 2. Mai 2023

von 14:00 Uhr bis 15:08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (AbbVie)**:

Frau Wolfram

Frau Dr. Haag

Frau Kasper

Herr Marek

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Janssen-Cilag GmbH (Janssen-Cilag)**:

Frau Büttner

Frau Heck

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG (Takeda)**:

Herr PD Dr. Hahn

Herr Dr. Kudernatsch

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Sanofi Aventis Deutschland GmbH (Sanofi)**:

Herr Dr. Heimann

Herr Azabdaftari

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Pfizer Pharma GmbH (Pfizer)**:

Frau Kulchytska

Frau Hänsel

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Novartis Pharma GmbH (Novartis)**:

Frau Zehaczek

Frau Dr. Marx

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Dr. Falk Pharma GmbH (Pfizer)**:

Frau Schneider

Frau Heidenblut

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ)**:

Herr Dr. Rosien

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS)**:

Herr Prof. Dr. Stallmach

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zu den Anhörungen, jetzt ganz konkret Risankizumab zur Behandlung des Morbus Crohn, neues Anwendungsgebiet. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. März 2023, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, eine Stellungnahme abgegeben hat. Zum anderen haben als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft sowie als weitere pharmazeutische Unternehmer Pfizer Pharma GmbH, Sanofi Aventis Deutschland GmbH, Janssen-Cilag GmbH, Dr. Falk Pharma GmbH und als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellungnahmen abgegeben.

Wir müssen, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen, zunächst die Anwesenheit kontrollieren. Ich rufe Sie deshalb auf. – Für den pharmazeutischen Unternehmer AbbVie sind Frau Wolfram, Frau Dr. Haag, Frau Kasper und Herr Marek zugeschaltet. Für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. ist Herr Professor Dr. Stallmach zugeschaltet, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ist Herr Dr. Rosien und für Janssen-Cilag sind Frau Büttner und Frau Heck zugeschaltet. Für Takeda ist Herr PD Dr. Hahn nicht anwesend, während Herr Dr. Kudernatsch zugeschaltet ist. Für Sanofi sind Herr Dr. Heimann und Herr Azabdaftari zugeschaltet, für Pfizer Frau Kulchytska und Frau Hänsel. Für Novartis sollten Frau Zehaczek und Frau Dr. Marx zugeschaltet sein. Da sie sich nicht melden, setzen wir da ein Fragezeichen. Für die Dr. Falk Pharma GmbH sind Frau Schneider und Frau Heidenblut zugeschaltet, für den vfa ist es Herr Dr. Rasch.

Jetzt gucke ich noch mal: Herr Hahn, sind Sie dabei? – Nein. Ist ansonsten noch jemand dabei, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann würde ich dem pU zunächst die Möglichkeit geben, zur Dossierbewertung zum Wirkstoff im Anwendungsgebiet einzuführen – den Wirkstoff kennen wir ja schon –, und anschließend werden wir in die Frage- und-Antwort-Runde eintreten. – Bitte schön, Frau Wolfram.

Frau Wolfram (AbbVie): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Es freut uns sehr, dass wir heute zu Risankizumab Stellung nehmen können, dieses Mal in der Indikation Morbus Crohn. – Bevor wir mit der Einführung starten, möchten wir seitens AbbVie eine kleine Vorstellungsrunde machen, Herr Professor Hecken, wenn Sie es uns erlauben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Wolfram (AbbVie): Ich danke Ihnen.

Frau Kasper (AbbVie): Guten Tag! Mein Name ist Hannah Kasper. Ich bin die zuständige Statistikerin für das Projekt und heute die Ansprechpartnerin für alle Fragen zur Statistik.

Frau Dr. Haag (AbbVie): Schönen guten Tag! Mein Name ist Susanne Haag. Ich bin als HTA-Managerin für die Leitung des Risankizumab-Projekts zuständig gewesen.

Herr Marek (AbbVie): Guten Tag! Alexander Marek, Medical Manager in der Gastroenterologie bei AbbVie. Ich bin heute für alle medizinischen Fragen rund um Risankizumab bei Morbus Crohn zuständig.

Frau Wolfram (AbbVie): Mein Name ist Natalia Wolfram. Ich leite den Bereich der frühen Nutzenbewertung bei der Firma AbbVie in Deutschland.

Nun kommen wir zu Risankizumab zurück. Risankizumab hat sich in der Versorgung der Patienten mit Psoriasis und Psoriasis Arthritis als ein sicheres und effektives Arzneimittel

bereits gut etabliert. Nun hat Risankizumab seine erste Indikationserweiterung im Bereich der Gastroenterologie erhalten, nämlich bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem akutem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen bzw. diese nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen.

Zunächst möchte ich in Erinnerung rufen, über welche Indikation wir heute sprechen. Bei Morbus Crohn handelt es sich um eine chronische Erkrankung, eine chronische Entzündung des Verdauungstrakts, die die Patienten bereits in frühen Jahren treffen kann. Chronisch bedeutet, dass diese Krankheit leider nicht heilbar ist, und die Patienten müssen lernen, mit sehr belastender Symptomatik mehrere Jahre, ja lebenslang umzugehen. Ich möchte hier im Sinne der Symptomatik exemplarisch die sehr starken, krampfartigen Schmerzen im Unterbauch nennen, ebenso die häufigen wässrigen Durchfälle – bis zu 20-mal am Tag –, die mit einem erheblichen Stuhldrang einhergehen. Die Patienten verlieren an Gewicht, sie leiden unter Fatigue und Müdigkeit.

Es ist nicht schwer, sich vorzustellen, dass durch diese schwere und kaum erträgliche Symptomatik die Lebensqualität extrem stark leidet, und es leiden alle Bereiche des Lebens, seien es familiäres Leben, sportliche Aktivitäten oder berufliches Leben. Ein normaler Alltag ist kaum möglich, vor allem in den Phasen der Schübe. Der Alltag der Patienten wird einfach durch diese Symptomatik stark bestimmt. Die Lebensbereiche sind dabei über mehrere Jahre stark beeinträchtigt.

Nun schauen wir auf die Therapieziele. In der Therapie der Patienten geht es insbesondere darum, diese belastenden Symptome der Erkrankung zu lindern, klinische und vor allem steroidfreie Remission schnell und nachhaltig zu erreichen, Lebensqualität dauerhaft zu normalisieren, und um das Erreichen der sogenannten endoskopischen Endpunkte, sozusagen die Heilung der entzündeten und ulzerierten Schleimhaut von innen, darum, die irreversiblen Schädigungen des Darms und die schweren langfristigen Komplikationen wie Fisteln, Abszesse und Hospitalisierungen zu vermeiden.

Wir haben im Dossier für Risankizumab Ergebnisse der direkt vergleichenden Studie gegenüber dem Therapiestandard Ustekinumab vorgelegt. Die Studienergebnisse zeigten bereits auf Basis umfangreicher Daten im Dossier einschließlich unterschiedlicher Operationalisierungen und Sensitivitätsanalysen konsistente, statistisch signifikante, aber vor allem klinisch hochrelevante Ergebnisse über alle eben von mir genannten Therapieziele hinweg, und dies bei einer guten Verträglichkeit.

Nun schauen wir auf die Nutzenbewertung. In der Nutzenbewertung wird eine Vielzahl dieser Endpunkte mit Auswertungen zu unterschiedlichen Therapiezielen nicht bewertet oder sogar nicht erwähnt. Vor allem möchte ich exemplarisch die einzelnen Dimensionen des Fragebogens IBDQ zur Messung der Lebensqualität nennen, so zur emotionalen Funktion – es geht hier um Angst, um Isolation, Depression und Peinlichkeit der Betroffenen – und zur Sozialfunktion; hierbei geht es zum Beispiel um Treffen mit Freunden oder die Möglichkeit, das Haus zu verlassen. Des Weiteren fallen aus der Gesamtbetrachtung Endpunkte zu Remission auf Basis von CDAI – steroidfreie Remission, Steroidfreiheit, Operationalisierungen zum klinischen Ansprechen, Stuhlfrequenz und Abwesenheit von Schmerzen – heraus. An „Hospitalisierung“ wird ebenfalls gezweifelt. Aus unserer Sicht sind diese Endpunkte unmittelbar patientenrelevant und daher aus medizinischer Sicht, aber vor allem aus Patientensicht in die Bewertung einzuschließen.

Wir werden heute sicherlich auch über einige technischen Aspekte sprechen, die in der Nutzenbewertung kritisiert wurden. Hier kann man sicherlich unterschiedliche wissenschaftliche Auffassungen haben. Bei dieser Diskussion darf man allerdings das Wichtigste nicht vergessen, nämlich den Patienten – das ist das, weswegen wir heute hier zusammen sind – und das, was die Ergebnisse der Studie für den Patienten bedeuten.

Wir haben nun mit der Stellungnahme einen weiteren prädefinierten Datenschnitt vorgelegt, der circa 88 Prozent aller randomisierten Patienten umfasst, und haben hier nicht nur alle Ergebnisse analog der Dossiermethodik vorgelegt, sondern auch alle Kritikpunkte des IQWiG zusätzlich adressiert. Die neuen Auswertungen inklusive der in der Nutzenbewertung geforderten bestätigen und bestärken sogar die Ergebnisse für Risankizumab aus dem Dossierdatenschnitt. Im Vergleich zum Dossierdatenschnitt sehen wir sogar weitere zusätzliche Vorteile nun in allen Operationalisierungen des Ansprechens. Wir sehen erhebliche Vorteile bei dem Endpunkt „Hospitalisierung“ und beim Endpunkt „Morbus-Crohn-bedingte Hospitalisierung“, dem Gesamtgrund aller Subskalen des IBDQ. Wir sehen zum Teil eine Verdoppelung der Effekte, zum Beispiel bei Mukosaheilung. In Bezug auf die Lebensqualität möchte ich betonen, dass wir Vorteile in zwei validierten Instrumenten sehen; das ist kein Zufall. Derartige therapeutische Verbesserungen waren im Indikationsgebiet Morbus Crohn bis jetzt kaum vorstellbar und sind wahrscheinlich auch im AMNOG allgemein bis jetzt selten gewesen.

Hier möchte ich gerne zum Schluss kurz zusammenfassen. Wir haben auf der einen Seite ein Indikationsgebiet, wo die Patienten durch die Symptomatik schwer beeinträchtigt sind, und zwar mehrere Jahre lang. Wir haben auf der anderen Seite Risankizumab mit der direkt vergleichenden Studie gegenüber Ustekinumab mit den Effektgrößen in allen in diesem Medikationsgebiet relevanten Therapiezielen wie Remission, Ansprechen, Symptome, Hospitalisierungen, Heilung der Mukosa und auch Lebensqualität. Wir sind von einem Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Risankizumab überzeugt. – Ich danke Ihnen. Wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Wolfram, für die Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker, weil wir in deren beiden Stellungnahmen – einerseits von der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, andererseits von der AkdÄ – doch sehr divergierende Einschätzungen gesehen haben. Die Frage ist: Stellt ein wie im Vergleichsarm der hier vorliegenden Studie eingesetztes Ustekinumab-Dosierungsintervall (alle acht Wochen) ein in der klinischen Praxis relevantes Behandlungsschema dar, insbesondere vor dem Hintergrund des deutschen Versorgungskontextes?

Ich will dazu jetzt nur ausführen, dass die AkdÄ hier sagt: Durch achtwöchiges statt zwölfwöchiges Dosierschema werden möglicherweise die Risiken der zVT Ustekinumab überschätzt, weil es zu potenziell höheren UE-Raten kommt. – Die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten sagt, das 8-Wochen-Dosierschema der zVT statt alle 12 Wochen stelle eine versorgungsrelevante Dosierung mit maximal möglicher Wirkung dar und überschätze gegebenenfalls noch die Wirksamkeit der zVT. – Hier ist jetzt keine Aussage zu den unerwünschten Ereignissen beinhaltet, aber ich glaube, das ist ein wichtiger Punkt.

Ich schlage vor, dass Sie, Herr Professor Stallmach, uns zuerst drei, vier Takte dazu sagen und sich dann Herr Dr. Rosien von der Arzneimittelkommission dazu äußert.

Herr Prof. Dr. Stallmach (DGVS): Ja, Herr Professor Hecken, das mache ich sehr gerne. – Die Einschätzung hängt natürlich auch ein bisschen davon ab, welche Patienten man tagtäglich sieht, und in einem Zentrum für Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen sehen wir Patienten mit einem schweren Verlauf des Morbus Crohn. Ich habe versucht, in der Stellungnahme für die DGVS deutlich zu machen, dass nicht alle Patienten mit Morbus Crohn einen komplexen, schweren Verlauf haben, sondern dass wir uns hier tatsächlich auf ein relevantes Subkollektiv konzentrieren müssen.

Wenn wir dieses Subkollektiv betrachten, dann ist meiner persönlichen Erfahrung nach, aber auch unter Berücksichtigung der Literaturstudien die Behandlung mit Ustekinumab alle acht Wochen 90 mg subkutan Versorgungsrealität. Wenn in der SEQUENCE-Studie dieses Applikationsschema gewählt wurde, dann hat man sozusagen dasjenige Schema gewählt, das

die bestmögliche klinische Wirkung von Ustekinumab erreichen kann. Bezüglich des aus klinischer Sicht hochrelevanten Endpunktes „Steroidfreie Remission“ ergibt sich hier für Risankizumab zu Woche 24 ein signifikanter Vorteil. Bezüglich der Raten unerwünschter Ereignisse ist aus der Literatur zwischen Ustekinumab 90 mg alle 8 Wochen bzw. Ustekinumab 90 mg alle 12 Wochen kein signifikanter Nachteil abzuleiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rosien, bitte.

Herr Dr. Rosien (AkdÄ): Folgendes noch einmal ganz zu Anfang: Wir haben durchaus den Vergleich zu Ustekinumab sehr begrüßt und halten das für einen sehr sinnvollen Ansatz, um die Wirksamkeit zu belegen und zu untersuchen.

In dem Kontext, aus dem Sie das zitiert haben, drehte es sich im Wesentlichen um die Frage: Kann man eigentlich in dieser kurzen Studienzeit das Thema Nebenwirkungen adäquat beurteilen? Dann ist in der Liste der Dinge, die dagegen sprechen, eben auch von unserer Seite dieses 8-Wochen-Intervall zusätzlich benannt worden.

Grundsätzlich gibt es keinen Dissens mit der Fachgesellschaft zu der Wirksamkeit von Ustekinumab und den am häufigsten benutzten Intervallen, sondern das war eine Ergänzung zu der Liste der verschiedenen Facetten der Unwägbarkeiten, gerade bezogen auf Nebenwirkungen, die wir um diese Facette ergänzt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich stelle jetzt nur noch fürs Protokoll fest, dass Herr Hahn von Takeda seit 14:07 Uhr dabei ist. – Fragen bitte! – Bitte schön, Frau Witt.

Frau Dr. Witt: Ich möchte Herrn Rosien von der AkdÄ gleich noch einmal zu der Studiendauer fragen, weil das gerade schon angesprochen wurde. Sie haben der IQWiG-Einschätzung insgesamt zugestimmt und außerdem erwähnt, die 24 Wochen seien zu kurz, unter anderem wegen der Nebenwirkungen. Aber könnten Sie vielleicht auch noch einmal ausführen, was das dann insbesondere für die Dauer der Erhaltungstherapie bei diesem vorgelegten Datenschnitt bedeutet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Rosien.

Herr Dr. Rosien (AkdÄ): Wir haben ja in diesem Studienkonzept die Induktion, und wenn ich das richtig erinnere, kommen wir mit dem Risankizumab nach 12 Wochen in einen achtwöchentlichen Zyklus. Das heißt, wir haben in den 24 Wochen drei Therapiegaben. Ich glaube, das ist gut, um die initiale Wirksamkeit zu beurteilen; aber die aus unserer Sicht wichtige Frage, ob die Patienten damit à la longue gut therapiert sind, ist damit noch nicht beantwortbar. Das sind insgesamt erst drei Medikamentengaben gewesen, und wir haben in der Langzeittherapie mit den CED-Patienten das Problem des sekundären Therapieverlustes.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt haben sich ergänzend noch Herr Professor Stallmach und Frau Dr. Haag von AbbVie gemeldet. – Bitte schön, Herr Professor Stallmach.

Herr Prof. Dr. Stallmach (DGVS): Mir ist wichtig, noch einmal darauf hinzuweisen, dass hier ein Kollektiv von Patienten mit Risankizumab bzw. Ustekinumab behandelt wird, die ein Biologikaversagen haben, das heißt ein TMF-Versagen. Das sind also Patienten, die tatsächlich in der klinischen Praxis sehr schwer zu behandeln sind. Die Herausforderung bei diesen Patienten ist, durch die Induktionstherapie eine steroidfreie Remission zu erreichen.

Bezüglich der unerwünschten Ereignisse können wir auf die Erfahrung zu Risankizumab bei der Psoriasis zurückgreifen, auch wenn – das möchte ich einschränkend betonen – die eingesetzten Dosierungen hier natürlich niedriger sind. Aber steroidfreie Remission in einem schwer zu behandelnden Patientenkollektiv ist ein klinisch hochrelevanter Endpunkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt dazu noch Frau Dr. Haag und dann Herr Dr. Rosien. Anschließend werde ich Frau Witt fragen, ob ihre Frage beantwortet ist. – Frau Dr. Haag, bitte.

Frau Dr. Haag (AbbVie): Ich möchte zur Sicherheit noch eine Ergänzung äußern. Zum einen, Herr Dr. Stallmach, ist es klar und auch uns wichtig, dass wir schon in anderen Indikationen sehr gute Sicherheitsdaten von Risankizumab haben. In der SEQUENCE-Studie haben wir jetzt auch mit dem neu eingereichten Datenschnitt immerhin schon eine mediane Beobachtungszeit von 45 Wochen. Also, wir haben über die 24 Wochen schon beobachtet und sehen auch hier weiterhin ein gutes Sicherheitsprofil. Wir haben auch bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Risankizumab. Auch mit dieser Indikation bestätigen sich also die gute Wirksamkeit und die gute Sicherheit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Rosien von der AkdÄ.

Herr Dr. Rosien (AkdÄ): Eigentlich nur eine Verständnisfrage: Ich habe aber in der Studienpopulation einen Anteil von 77 Prozent Patienten mit einem Biologikum oder weniger gesehen, ohne dass an irgendeiner anderen Stelle ausgeführt war, wie viele denn „oder weniger“ waren. Vielleicht kann das jemand aufklären. Es war einer der Kritikpunkte, die ja auch vom IQWiG kamen, dass man das nicht erkennen könne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Haag.

Frau Dr. Haag (AbbVie): Das können wir gerne aufklären. Tatsächlich hatten wir im Dossier die Angaben aus dem Studienbericht übernommen, wo nicht differenziert wurde. Es wurde bereits in der Nutzenbewertung darauf hingewiesen, dass es ein Einschlusskriterium war, dass mindestens eine TNF- α -Vorbehandlung stattgefunden hat und fehlgeschlagen ist. Dementsprechend sind auch nahezu alle Patienten TNF- α -vorbehandelt. Es war pro Arm ein Patient nicht TNF- α -vorbehandelt, der dann pro forma der Teilpopulation a) zuzuordnen wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Rosien? Das wissen wir jetzt. – Dann Frau Witt: Ist Ihre Frage beantwortet, oder Nachfrage?

(Frau Dr. Witt: Ja, danke!)

– Danke schön. – Dann Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Bickel: Ich weiß natürlich nicht, wie das jetzt in dem neuen Datenschnitt aussieht. Aber Dreh- und Angelpunkt in der uns jetzt vorliegenden Bewertung ist ja die Tatsache, dass das IQWiG bestimmte patientenrelevante Endpunkte nicht ausgewertet hat, weil eben ein Anteil fehlender Werte von knapp 20 Prozent bestand, obgleich eben der Anteil der Behandlungs- und Studienabbrüche geringer war.

Dazu wüsste ich gerne noch einmal die Auffassung des pharmazeutischen Unternehmers: Wie erklären Sie sich das? Sie haben quasi Imputationen gewählt. Zum einen haben Sie beispielsweise alle fehlenden Werte auf Non-Responder gesetzt. Meines Erachtens ist dies eine sehr konservative Annahme, aber das IQWiG hat es letztendlich doch nicht herangezogen. Vielleicht könnten Sie sagen, wodurch das zustande gekommen ist, ob Sie das damit heilen können und wie das in dieser neuen Population bzw. in dem neuen Datenschnitt aussieht; denn das würde mich wirklich interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kasper von AbbVie hat sich dazu gemeldet.

Frau Kasper (AbbVie): Es gibt verschiedene Gründe, warum Patienten fehlende Werte hatten und imputiert wurden. Ein Grund ist zum Beispiel, dass nur Patienten in die Analysen eingehen konnten, die auch schon zu Baseline den Fragebogen beantwortet hatten. Das erklärt ein wenig die Diskrepanz zwischen den Abbrechern und den Rücklaufquoten.

Darüber hinaus möchte ich aber auch noch erwähnen, dass der Anteil an fehlenden Werten, den wir hier sehen, nicht sehr hoch ist. Das heißt, er ist absolut in dem Rahmen, der allgemein vom IQWiG akzeptiert wird, deutlich darunter sogar. Wie Sie eben auch selbst schon angesprochen haben, führten wir, sobald wir mehr als 10 Prozent fehlende Werte sahen, dann

für jeden Endpunkt eine Sensitivitätsanalyse mittels multipler Imputation durch. Diese Sensitivitätsanalysen haben sowohl im Dossierdatenschnitt als auch in dem neuen Datenschnitt die robusten Ergebnisse der Hauptanalyse bestätigt. Wir sehen wirklich über alle Endpunktdimensionen hinweg, sei es die Morbidität, die Lebensqualität oder die Verträglichkeit, deutliche Vorteile zugunsten von Risankizumab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu Frau Preukschat, dann wieder Frau Bickel.

Frau Dr. Preukschat: Ich würde gerne auch noch etwas zur Frage von Frau Bickel sagen. – Bei dem Datenschnitt, der uns für die Dossierbewertung vorgelegt wurde, hatten wir eine ganz besondere Situation, die in dieser Art auch für uns neu war.

Es ist richtig, dass unsere ansonsten absolut bekannten Grenzen für fehlende Werte von zum Beispiel 30 Prozent in diesem Datenschnitt nicht gerissen waren. Wir hatten aber das Problem, dass wir knapp statistisch signifikante Effekte hatten und auf Basis der für die Dossierbewertung damals vorliegenden Daten aus diesem 50-Prozent-Datenschnitt nicht sicher sagen konnten, ob wir hier keine oder geringfügige bzw. geringe Effekte haben. Das heißt, das Vorgehen des pU, die angewandte Ersetzungsstrategie, die aus unserer Sicht inhaltlich, bezogen auf die Patienten mit Kortikosteroiden, nicht richtig war, war hier fazitrelevant. Wir haben auch eigene Sensitivitätsanalysen gerechnet, und auch auf deren Basis konnten wir nicht sicher sagen, ob wir hier statistisch signifikante Effekte haben oder nicht. Deshalb haben wir in der Nutzenbewertung attestiert, dass wir keine geeigneten Daten für die Patient Reported Outcomes haben.

Mit dem jetzt nachgereichten Datenschnitt, in dem 88 Prozent der Patienten Woche 24 erreicht oder die Studie abgebrochen haben, haben wir eine vollkommen neue Situation: Wir haben deutlich mehr Patienten in der Analyse, wir haben deutlich mehr Ereignisse. Man kann sich inhaltlich durchaus immer noch streiten, welche Analyse- bzw. Ersetzungsstrategie adäquat ist. Die Unterschiede sind jetzt aber nicht mehr so groß und auch nicht mehr fazitrelevant, wie es zum Zeitpunkt der Dossierbewertung der Fall war.

Das vielleicht zunächst einmal zu den Analysen. Ich hätte später dann auch noch weitere Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, zufrieden?

Frau Bickel: Ja, vielen Dank, okay. Das war nämlich auch noch die Frage – sie hat mir nun Frau Preukschat beantwortet –, wie sich das jetzt im neuen Datenschnitt zeigt. Für uns ist das wirklich der Dreh- und Angelpunkt gewesen, was diese Imputationen angeht und wie man mit fehlenden Werten umgeht etc.

Ich habe später noch andere Fragen; aber Frau Wolfram wollte, glaube ich, erst noch etwas dazu sagen. Ich würde mich dann einfach noch einmal melden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann Frau Wolfram.

Frau Wolfram (AbbVie): Vielen Dank, Frau Preukschat, für Ihre Ausführungen. Es freut uns tatsächlich sehr, dass wir die technischen Aspekte nun auch gut adressieren konnten.

Ich möchte gerne als weiteren wesentlichen Punkt ergänzen, weswegen es gewisse Diskrepanzen zwischen unserem Dossier und dem Vorgehen gab, das das IQWiG vorgeschlagen hat. Der zweite ausschlaggebende Punkt war nicht nur die Ersetzung, sondern auch der Endpunkumfang. Wir haben tatsächlich in unserem Dossier einige Endpunkte mehr und einige Operationalisierungen mehr eingeschlossen; diese hatte ich in meinem Eingangsstatement erwähnt. Ich denke, es ist unmittelbar patientenrelevant, dass wir uns auch diese Endpunkte, diese Therapieziele anschauen, zum Beispiel endoskopische Endpunkte, ebenso weitere Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und auch den Endpunkt Hospitalisierungen. Wenn wir diese Gesamtschau der Endpunkte mit Blick auf

den alten und den neuen Datenschnitt und auch die Analysen betrachten, die wir entsprechend der IQWiG-Kritik nachgereicht haben, dann leitet sich aus dieser Gesamtschau ein deutlicher erheblicher Vorteil für Risankizumab ab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Möchte das jemand kommentieren? – Frau Preukschat, bitte.

Frau Dr. Preukschat: Ich möchte gerne noch einmal zu der Endpunktauswahl durch uns etwas sagen. Zum einen halten wir endoskopische Endpunkte für nicht patientenrelevant, da sie nicht eindeutig für den Patienten spürbare Ereignisse, eine spürbare Symptomatik widerspiegeln, sondern ausschließlich bildgebend erfasst sind. Den IBDQ haben wir ja herangezogen, sowohl den Gesamtscore bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als auch zwei einzelne Skalen, um die Morbidität noch mal gesondert anzugucken. Dass man darüber hinaus diese zwei Skalen – emotionale und soziale Funktion – auch noch mal separat anguckt, halten wir für nicht sinnvoll, weil wir dort einfach die Lebensqualität mit all ihren Aspekten in Gänze betrachten.

Zu den Hospitalisierungen würde ich gerne auch noch etwas sagen. Es kommt tatsächlich vor, dass wir in Einzelfällen sagen: Hier macht es Sinn, sich krankheitsspezifische Hospitalisierungen anzugucken, um schwere Morbiditätsereignisse in der Dossierbewertung abzubilden. Wir hatten in der Dossierbewertung beschrieben, dass wir hier das Problem sehen, dass diese nicht adjudiziert waren. Sie haben das in der Stellungnahme jetzt zu adressieren versucht. Das heißt, Sie haben uns die PT geliefert, die jeweils zur Hospitalisierung führten. Da ist es jedoch so, dass zu einem relevanten Anteil, zum Beispiel bei 6 von 21 Ereignissen, im Komparatorarm keine Angabe dazu vorliegt, warum die Hospitalisierung erfolgt ist, und das ist aus unserer Sicht nicht ausreichend.

Zudem bleiben bei der Hospitalisierung in Gänze viele Fragen für uns offen. Wir verstehen es so, dass diese Daten aus der Safety-Erhebung stammen und dass hiermit auch Daten nach Therapieabbruch und sogar nach Studienabbruch und auch unter Folgetherapie eingehen, wobei wir zum Beispiel gar keine Angaben zu den Folgetherapien haben. Wir wären dankbar, wenn Sie das auch noch mal aufklären könnten. Unabhängig davon haben wir, wie gesagt, bei 6 von 21 Ereignissen bei den krankheitsspezifischen Hospitalisierungen im Komparatorarm aber keine Angabe, warum das erfolgt ist. Das heißt, wir sehen es so oder so sehr kritisch, hier die Hospitalisierung als Endpunkt mit heranzuziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Stallmach, Sie hatten sich dazu gemeldet.

Herr Prof. Dr. Stallmach (DGVS): Ja, Frau Preukschat, ganz herzlichen Dank für Ihre Ausführungen. Ich muss gestehen, dass diese Diskussion darum, was relevante Endpunkte sind, für mich sehr interessant ist. Ich glaube, dass wir zurzeit eine Diskussion über Nebenschauplatzendpunkte führen, und ich möchte nochmals darauf verweisen, dass die aktuelle Leitlinie zur Behandlung von Patienten mit Morbus Crohn als zentrales Ziel in der Remissionsinduktion, im Remissionserhalt die steroidfreie Remission definiert. Das ist für mich als Kliniker der zentrale Endpunkt, den eine neue Substanz erreichen muss, der sie sich stellen muss; denn steroidfreie Remission ist vor dem Hintergrund der hohen Nebenwirkungsrate von Steroiden das, was wir anstreben.

Über Endoskopie kann man kontrovers diskutieren; da bin ich wahrscheinlich mehr bei Ihnen als bei der Firma AbbVie. Ich bin auch bei Ihnen, dass eine Differenzierung in Lebensqualitäts-Subscores nicht relevant ist, sondern dass man sich Gesamtscores angucken soll. Aber noch mal: Der Endpunkt erster Ordnung – dazu würde ich auch Herrn Rosien noch mal um einen Kommentar bitten – ist steroidfreie Remission.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Stallmach. – Herr Rosien hat sich gemeldet.

Herr Dr. Rosien (AkdÄ): Ich muss schnell reden, bevor der Schlagbohrer einsetzt, der hier in meinem Hintergrund überraschend dazu kam. Aber völlig richtig: Das ist natürlich das, was

man sich wünscht, eine Studie, die sauber darstellt, wer denn nun wirklich die steroidfreie Remission erreicht hat, und das aufbaut. Es war vielleicht für mich etwas schwierig, die Studie nahezu komplett zu lesen. Aber ich habe am Ende verstanden: Steroide waren ja durchaus erlaubt, auch bis zum Schluss. Und ich unterstütze noch mal aus dem klinischen Blickwinkel: Das Ziel ist die steroidfreie Remission, möglichst lange mit einer Substanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Preukschat.

Frau Preukschat: Ja, ich sage auch gerne nochmals etwas zum Endpunkt „Steroidfreie Remission“. Zunächst: Die Remission an sich, erhoben mit dem PRO-2, sehen wir als relevanten Endpunkt. Eine Steroidfreiheit sehen wir ganz per se nicht automatisch als patientenrelevant an. Das kann man kritisch diskutieren.

Ich hätte aber zu diesem Endpunkt doch noch ein paar Fragen. Zum einen waren in der Studie nur etwa 25 Prozent Patienten enthalten, die tatsächlich zu Baseline überhaupt Kortikosteroide bekamen, das heißt, die überhaupt unter Risiko standen, dann eine Steroidfreiheit zu Woche 24 zu erreichen. Da ist meine Frage: Waren das sowohl Patienten mit oralen als auch Patienten mit topischen, das heißt rektalen Kortikosteroiden? Außerdem ist insgesamt auch für uns unklar, ob sich dieser Endpunkt, jetzt unabhängig von der Diskussion der Patientenrelevanz, die wir strittig sehen, auf die Freiheit von oralen oder topischen oder aber beiden Kortikosteroidtypen bezieht. Das könnte vielleicht noch mal zur Klärung beitragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe jetzt Herrn Marek und dann Herrn Stallmach zur Beantwortung. – Frau Bickel, Sie habe ich noch auf der Liste; aber zuerst machen wir das. – Herr Marek.

Herr Marek (AbbVie): Da waren ja einige Fragen. Gerne möchte ich die erste zum Steroideinsatz während der Studie adressieren.

Es gab zugelassene Dosierungen von Steroiden zu Baseline, die von den Patienten weiterhin eingenommen werden durften. Das war maximal für zwei Wochen vorgesehen. Danach mussten alle Patienten nach einem vorgegebenen Schema die Steroide ausschleichen. Also, hier hatten wir eine klare Vorgabe laut Studienprotokoll. Sollten Steroide zum ersten Mal während der Studie oder in einer Dosierung über der Baseline-Dosierung eingenommen werden, wurden diese Patienten als Non-Responder gewertet.

Zu der Frage bezüglich der Auswertung der steroidfreien Remission: Über alle Patienten hinweg haben wir, wie wir schon im Eingangstatement gehört haben, erhebliche Vorteile von Risankizumab gegenüber Ustekinumab sowohl anhand der PRO-2-Remission als auch anhand der CDAI-Remission über diesen patientenrelevanten Endpunkt hinweg. Schaut man sich jetzt auch die Patienten an, die nur zu Baseline Steroide hatten, dann sieht man auch hier einen klaren numerischen Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab in dieser Subpopulation. Daher sind die Patientenzahlen, da, wie Sie erwähnt haben, nur ein Drittel aller Patienten überhaupt Steroide zu Baseline hatten, sehr klein. Deshalb können wir keine statistische Auswertung darüberlaufen lassen. Nichtsdestotrotz sehen wir eindruckliche Vorteile von Risankizumab gegenüber Ustekinumab über alle Operationalisierungen bezüglich der Steroidfreiheit hinweg, ebenso wie bei der Lebensqualität oder auch bei der Heilung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Stallmach.

Herr Prof. Dr. Stallmach (DGVS): Frau Preukschat, Ihre Anmerkung, dass nur ein Anteil von Patienten mit Eintritt in die Studie Steroide bekommen habe, ist natürlich korrekt; da bin ich völlig bei Ihnen. Wenn Sie aber sagen, dass steroidfreie Remission für Sie kein relevantes Behandlungsziel ist, dann haben wir einen klinisch-wissenschaftlichen Dissens, und der geht tief.

Steroide erzeugen in der Behandlung von Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen Mortalität, und ich glaube, wir beide sind uns einig, dass Mortalität

patientenrelevant ist. Alle Leitlinien zur Therapie der chronisch-entzündlichen Darmerkrankung und auch die Leitlinie zu Morbus Crohn, die aktualisiert wurde, definiert als Ziel der Langzeittherapie die steroidfreie Remission; das ist *der* patientenrelevante Endpunkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt Frau Kunz, GKV-SV, dazu.

Frau Dr. Kunz: Meine Frage bezieht sich auf Folgendes: Wenn die steroidfreie Remission und auch die Remission an sich als so relevant beurteilt wird, kann man dann die Remission nach 12 Wochen Erhaltungstherapie schon abschließend beurteilen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Stallmach.

Herr Prof. Dr. Stallmach (DVGS): Die Induktionstherapiestudien bei Morbus Crohn fassen klassischerweise als Zeitpunkt 6, 8 bzw. 12 Wochen an. Wenn Sie den Blickwinkel eines Patienten einnehmen – Sie haben eine aktive Erkrankung, und nach drei Monaten ist es nicht besser –, dann läuft etwas falsch. Sie erwarten als Patient, dass Sie nach drei Monaten in einer Remission sind, und wenn das nicht erreicht wird, dann muss man sehr konsequent über die Therapie nachdenken. Von daher ist dieser Zeitpunkt für mich adäquat gewählt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rosien.

Herr Dr. Rosien (AkdÄ): Für die Induktion stimme ich Herrn Professor Stallmach absolut zu. Vor dem Hintergrund des sekundären Therapieversagens bleiben wir dabei, dass wir 48 Wochen, also im Großen und Ganzen ein Jahr, als Vergleich für richtig halten; aber für die Induktion gilt es.

Ich möchte noch einmal bestärken, dass Steroidfreiheit auch auf Folgendes abzielt: keine Osteoporose, die der Patient erst merkt, wenn er jenseits von 50 ist, keine Nebenniereninsuffizienz, kein Diabetes mellitus in der Langzeittherapie. Das alles sind patientenrelevante Daten, die damit zusammenhängen, dass man „steroidfrei“ schon fordern muss.

Aber noch mal auf die ausdrückliche Frage: Für die Induktion reicht das, aber um ein Medikament zu bewerten – ich habe bislang verstanden, dass es bisher nicht nur darum ging, es als Induktionstherapie zu bewerten, sondern auch als Langzeittherapie –, für diesen zweiten Aspekt sagen wir: Die 48 Wochen brauchen wir.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal Frau Wolfram und dann Frau Preukschat. Anschließend würde ich Frau Kunz fragen, ob ihre Frage beantwortet ist, und dann wäre Frau Bickel dran. – Bitte schön, Frau Wolfram.

Frau Wolfram (AbbVie): Ich möchte ungerne die Diskussion rund um diesen wichtigen Endpunkt „Steroidfreiheit“ unterbrechen. Deswegen würde ich zum Schluss, nachdem ich das Thema gewechselt habe, für eine Ergänzung noch einmal an meinen medizinischen Kollegen Herrn Marek geben. Ich muss, weil ich mich vorher gemeldet habe, aber noch etwas zu Hospitalisierungen sagen.

Frau Preukschat, Sie haben an Hospitalisierungen gezweifelt. Aus unserer Sicht gibt es keinerlei Zweifel, dass die Ereignisse der Hospitalisierung durch die Prüfärzte, die langjährige Erfahrung im Indikationsgebiet haben, richtig erfasst wurden. Ja, das sind sechs Einträge im Vergleichsarm, wenn ich mich jetzt nicht irre, die nicht einem PT zuzuordnen waren. Das stellt aber dieses erhebliche Ergebnis, diesen Fortschritt, überhaupt nicht infrage. Wir haben unter Risankizumab eine Reduktion von Morbus-Crohn-bedingten Hospitalisierungen um 75 Prozent. Das ist ein fast dramatischer Effekt in diesem Indikationsgebiet. Da, denke ich, kommt es auf die sechs Ereignisse kaum an.

Zusätzlich haben wir die Zeit bis zur Hospitalisierung eingereicht, die ebenfalls statistisch signifikant ist, wir haben die Dauer der Hospitalisierung nochmals bekräftigt. Diese sämtlichen Analysen, eine Menge an unterschiedlichen Operationalisierungen rund um diesen Endpunkt, belegen eindeutig, dass wir es hier tatsächlich mit relevanten Ereignissen zu tun haben und,

so denke ich, den Ärzten und Ärztinnen vertrauen sollen, was ihre Adjudizierung der Hospitalisierung angeht. – Und jetzt gäbe ich das Wort gerne an Herrn Marek, Herr Professor Hecken, wenn Sie erlauben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, er hat sich auch gemeldet.

Herr Marek (AbbVie): Ich möchte zu dieser Diskussion gerne noch ergänzen, dass wir bereits ein sehr großes Phase-III-Studienprogramm zu Risankizumab bei Morbus Crohn vorliegen haben. Hierzu haben wir auch Ergebnisse über die Induktion zu Woche 52 hinaus, und auch hier bestätigt sich die sehr gute und auch anhaltende Wirksamkeit von Risankizumab. Zusätzlich dazu konnten wir jetzt in der direkt vergleichenden SEQUENCE-Studie die eindrucklichen Vorteile von Risankizumab bei der steroidfreien Remission sehen, weshalb wir überzeugt sind, dass dies eben einen Mehrwert für alle Patienten im Bereich von Morbus Crohn darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rosien jetzt noch mal dazu.

Herr Dr. Rosien (AkdÄ): Ich würde gerne eine konkrete Frage an Frau Preukschat stellen: Habe ich es richtig verstanden, dass die statistischen Bedenken bezüglich der Bewertbarkeit der PRO-2-Remission vom pharmazeutischen Unternehmen in dem, was Ihnen jetzt vorliegt, weitestgehend aufgehoben wurden, also die Fragen, nur auf diesen Punkt bezogen, adäquat bearbeitet wurden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Preukschat, Sie hatten sich ohnehin gemeldet.

Frau Dr. Preukschat: Ja, das haben Sie richtig verstanden, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Preukschat, Sie hatten aber noch andere Anmerkungen dazu?

Frau Dr. Preukschat: Genau. Ich habe noch zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer, die ich vorhin schon gestellt habe und die leider bis jetzt nicht beantwortet worden sind, einmal noch zum Endpunkt „Hospitalisierung“, welche Relevanz diese sechs Ereignisse haben, zu denen wir keine Angaben haben, und warum die Hospitalisierung erfolgte. Das will ich jetzt nicht weiter diskutieren.

Meine Frage ist aber noch: Wir haben hier einen sehr langen Nachbeobachtungszeitraum von 20 Wochen, bei einer Auswertung zu Woche 24 für die Nebenwirkungsendpunkte, aus denen auch die Hospitalisierungen gewonnen wurden. Und deshalb noch mal die Frage: Gehen in die Auswertung, die wir jetzt hier für die Hospitalisierung vorliegen haben, Daten auch nach Therapieabbruch und sogar nach Studienabbruch und damit auch unter Folgetherapie ein, ja oder nein? Das ist die erste Frage.

Und die zweite Frage bezieht sich nochmals auf den Endpunkt „Steroidfreiheit“: Bezieht sich der Endpunkt gleichermaßen sowohl auf die orale Gabe als auch auf die Gabe von topisch anzuwendenden Kortikosteroiden? Bezieht sich die Angabe zu Patienten mit Kortikosteroiden zu Baseline, diese 25 Prozent, ebenfalls sowohl auf Patienten mit topischen als auch solche mit oralen Kortikosteroiden, und wie teilt sich das auf?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Marek.

Herr Marek (AbbVie): Ich starte gern mit der zweiten Frage zu den Steroiden. Es tut mir leid, dass ich darauf gerade nicht direkt eingegangen bin; es waren ja einige Fragen. Gerne kann ich sie Ihnen auch noch beantworten. In der Tat gab es sowohl topische als auch orale Steroide. Sie waren insofern vordefiniert, bis zu welcher Dosis es erlaubt war, mit ihnen in die Studie zu starten, und natürlich mussten dann beide Einnahmeformen auch adäquat getapert werden. Wenn es um Steroidfreiheit geht, wird natürlich über beide Einnahmeformen hinweg bewertet. Also, Steroidfreiheit zu Woche 24 heißt, weder topische noch orale Steroide durften da genommen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Preukschat, okay?

Frau Dr. Preukschat: Ja, genau, das ist okay. – Mich würde dann anschließend gleich noch mal die Einschätzung der Kliniker interessieren, ob denn eine Freiheit von topischen Kortikosteroiden in gleichem Maße patientenrelevant ist wie eine Freiheit von oralen Kortikosteroiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Jetzt habe ich schon mal Frau Wolfram, dann Herrn Stallmach, dann Herrn Rosien. Anschließend gehen wir zurück zu Frau Kunz, dann kommen Frau Bickel und Frau Sander.

Frau Wolfram (AbbVie): Frau Preukschat, ich wollte noch die zweite Frage ergänzend mit Blick auf die Hospitalisierungen beantworten. Da kann ich Ihnen sozusagen zustimmen: Wir haben Hospitalisierungen auch nach dem Abbruch weiter beobachtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Stallmach.

Herr Prof. Dr. Stallmach (DGVS): Ja, Frau Preukschat, topische Steroide in der Langzeittherapie sind relevant; topische Steroide in einer Kurzzeittherapie, zum Beispiel acht Wochen, sind von untergeordneter Bedeutung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rosien.

Herr Dr. Rosien (AkdÄ): So ist es.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich jetzt noch mal die Frage an Frau Kunz: Sind Ihre Fragen jetzt beantwortet, oder haben Sie Nachfragen, Frau Kunz?

Frau Dr. Kunz: Herr Rosien hatte das auch noch mal konkretisiert: Also, in Bezug auf dieses sekundäre Therapieversagen erscheinen 12 Wochen Erhaltungstherapie dann eben nicht aussagekräftig. Aber vielen Dank auch an Herrn Stallmach für seine Antwort. – Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Bickel von der KBV.

Frau Bickel: Ich hatte das so verstanden, dass wir jetzt eine längere Studiendauer vorliegen haben, wenn ich es von der Firma AbbVie richtig verstanden habe, jetzt noch mal bezogen auf das, was Frau Kunz gesagt hat.

Noch mal eine Frage zur steroidfreien Remission. Also, ich habe jetzt wahrgenommen: Das hat einen Stellenwert. Die Steroidfreiheit – so habe ich das verstanden – hat die Firma AbbVie auch ausgewertet. Das ist dann aber nicht noch ein zusätzlicher Endpunkt, der aus der Sicht der Kliniker betrachtet werden sollte? Also, das wäre etwas, was man innerhalb des Endpunktes „Steroidfreie Remission“ mit auswerten müsste? Das war meine eine Frage.

Und dann würde ich mich noch einmal dafür interessieren, wie Sie als Kliniker zum CDAI stehen. Also, den PRO-2 hätte das IQWiG ja anerkannt. Daher nochmals die Frage: Wie bewerten Sie als Kliniker den CDAI?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Stallmach, bitte.

Herr Prof. Dr. Stallmach (DGVS): Von der FDA wird der CDAI, von der EMA der PRO favorisiert. Der CDAI ist etwas in die Kritik geraten. Er ist für mich als einen etwas älteren Kollegen, der mit diesem Index aufgewachsen ist, immer noch ein sehr gebräuchlicher Index, um Krankheitsaktivität bei Patienten zu erfassen.

Zur ersten Frage, die Sie zur Steroidfreiheit gestellt haben: Wenn wir, jetzt einmal völlig unabhängig von der heutigen Diskussion, darüber zu diskutieren anfangen, ob steroidfreie Remission bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ein relevantes Therapieziel ist, dann haben wir den Fokus verloren. Das ist das, was Sie erreichen müssen, und leider erreichen wir es eben in der Praxis nicht immer. Aber das ist das, was angestrebt werden muss.

Natürlich ist eine Studie aussagekräftiger, wenn zu Beginn alle Patienten Steroide haben und dann am Ende der Induktionstherapie der Anteil der Patienten, die Steroide weiter einnehmen müssen, im Arm mit der Prüfsubstanz niedriger ist als im Arm mit der Komparatorsubstanz. Aber für mich ist das tatsächlich *der* relevante Endpunkt. Von daher bin ich von der Diskussion tatsächlich ein bisschen beeindruckt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Egal, in welche Richtung. – Herr Rosien, bitte.

Herr Dr. Rosien (AkdÄ): Aber auch ich bin noch mit dem CDAI aufgewachsen. Es gibt aber die Stellungnahme der EMA dazu, was sie sieht. Die Begründungen sind ja auch vorhanden, und danach hat man sich zu richten, wenn man eine Studie macht – fertig, würde ich jetzt mal sagen. Dann habe ich irgendwie wahrgenommen, dass es auch unterschiedliche Systeme gab, je nachdem, ob der Patient in den USA oder hier behandelt wurde. Aber das stelle ich mal dahin.

Ich würde auch noch ein Beispiel zu dem Ziel der Steroidfreiheit geben. Wenn ich bei Studienbeginn jemanden mit 15 mg Kortison habe, ich ihn dann nach Protokoll heruntersetze, er aber zu Woche 24 wieder 15 mg drin hat, dann ist er ein erfolgreicher Patient gewesen. Im Alltag kann ich einem Patienten, der ein neues Medikament hat und nach einem Vierteljahr immer noch oder wieder Kortison hat, nicht erklären, dass das eigentlich nach Studienlage ein Erfolg ist, was er da jetzt hat; das geht nicht.

Deswegen haben sowohl Herr Stallmach als auch ich aus dem klinischen Verordnungsverhalten einfach eine gewisse Emotionalität inne, und wir merken, dass uns das zu akademisch ist. Am Ende einer Induktion muss ich den Patienten aus dem Kortison heraus haben. Das kriege ich nicht hin, das erwarte ich auch nicht von dem Risankizumab; das weiß ich. Aber es muss versucht werden, zu zeigen, ob das geht oder nicht und in welchem Umfang.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt noch mal Frau Preukschat.

Frau Dr. Preukschat: Der G-BA hat in anderen Indikationen, zum Beispiel bei Asthma bei Behandlung mit Mepolizumab und Benralizumab, durchaus die Steroidfreiheit oder die steroidfreie Remission – ich weiß nicht genau, um welchen Endpunkt es damals ging; ich glaube, um Steroidfreiheit – als Endpunkt herangezogen. Das war aber eine andere Situation: Das waren Studien, in deren Rahmen 100 Prozent der Patienten zu Baseline orale Kortikosteroide bekamen. Hier bekommt ein Viertel der Patienten Kortikosteroide zu Baseline, anteilig topisch oder oral – die genauen Anteile habe ich leider jetzt immer noch nicht herausgehört –, und dann wird bei der Auswertung quasi zusammengeworfen, ob eine Steroidfreiheit hinsichtlich oraler oder topischer Kortikosteroide besteht. Das ist aus unserer Sicht hier, unabhängig von der grundsätzlichen Diskussion über die Relevanz dieses Endpunktes, definitiv keine geeignete Auswertung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel: Nachfrage, weitere Frage?

Frau Bickel: Ich habe eine weitere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte, Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich würde gerne noch mal die Kliniker fragen, wie sie sich denn erklären, dass diese Wirksamkeitsunterschiede, wenn man sie denn so anerkennt, herauskommen. Es handelt sich ja beide Male um Interleukin-Antagonisten, ich glaube, zum einen um IL-12, zum anderen um IL-23. Das ist also kein so wahnsinnig unterschiedliches Wirkprinzip. Ich würde gern wissen, wie Sie sich das klinisch erklären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Stallmach, können Sie uns dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Stallmach (DGVS): Ich könnte jetzt eigentlich ein immunologisches Koreferat halten, könnte sagen, dass doppelt eben nicht immer besser ist als einfach. IL-12 und IL-23 unterscheiden sich in der Induktion von verschiedenen immunologischen Pathways. IL-12 ist

mehr auf Th1-Zellen gerichtet, IL-23 mehr auf Th17-Zellen. Wir alle erleben schon, zumindest in der Theorie, dass eine komplette Blockade von Th1 bzw. Th17 auch zu immunologisch paradoxen Reaktionen führen kann und sozusagen überschießende Information entsteht, sodass das selektive Blockieren von IL-23 dann besser ist.

Letztendlich muss man aber sagen, dass das ein Theorem ist und dass ich nie aufgrund dieses Theorems eine Substanz einsetzen würde. Vielmehr würde ich die Substanz einsetzen, wenn ich klinische Erfahrung habe, wenn mir gezeigt wird, dass zum Beispiel bei Patienten, die eine IL-12/IL-23-Blockade haben – sprich: mit Ustekinumab behandelt wurden und darunter einen Wirkungsverlust hatten oder primär nicht angesprochen haben –, eine selektive IL-23-Blockade effektiv ist. Da verweise ich auf die GETAID-Arbeit, die ich in der Stellungnahme zitiert habe: 99 von 100 Patienten mit Ustekinumab-Versagen, Patienten, die zu 100 Prozent drei verschiedene Biologika hatten, und auch hier hat man für die klinische Praxis unter Risankizumab gute Ansprechraten gesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rosien, Ergänzung?

Herr Dr. Rosien (AkdÄ): Ich sehe das in gleicher Weise. Aus den Daten auch bei den bereits zugelassenen Indikationen ergibt sich ein Hinweis, dass die gezieltere oder auf einen Rezeptor von IL-23 gezielte Suppression offensichtlich Vorteile in der Wirksamkeit und eventuell auch Vorteile hinsichtlich der Nebenwirkungen haben kann. Insofern auf Ihre Frage, ob jetzt der Kliniker überrascht ist, wenn denn tatsächlich ein Unterschied herauskäme, obwohl doch ähnliche Topics adressiert wären: Nein, ich bin am Ende nicht überrascht, wenn sich statistisch relevant und belegbar mit einer Studie vernünftig zeigen ließe, dass es so ist. Und das ist ja das, worüber wir gerade diskutiert haben.

Wenn ich das richtig verstanden habe: Wir haben noch keine 48-Wochen-Auswertung, sondern wir haben nur 88 Prozent der 24-Wochen-Auswertung, also deutlich mehr jetzt als Ergänzung vorgelegt bekommen. Aber da scheinen sich ja offensichtlich diese Dinge statistisch belastbarer darzustellen, als es in der ursprünglichen IQWiG-Auswertung war. Da habe ich doch recht? – Ja, ich sehe das Nicken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel?

Frau Bickel: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Jetzt habe ich noch mal Herrn Marek dazu.

Herr Marek (AbbVie): Gerne möchte ich dazu noch mal ergänzen, dass es diese Fragestellung, den Unterschied zwischen den beiden Molekülen, noch zu adressieren gilt und dass wir natürlich dazu optimalerweise eine direkt vergleichende Studie heranziehen können. Darüber sprechen wir heute auch, über die hochwertige, direkt vergleichende SEQUENCE-Studie. Mit dem reiferen Datenschnitt zu Woche 24 sehen wir in der Tat eindruckliche Vorteile von Risankizumab über alle langfristigen oder auch kurzfristigen Therapieziele, sei es jetzt die Morbidität, sei es die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Hospitalisierung oder auch die Mukosaheilung. Also, anhand der Daten lässt sich ganz klar sagen, dass Risankizumab patientenrelevante Vorteile gegenüber Ustekinumab aufweist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, Frage beantwortet?

Frau Bickel: Jetzt will ich es trotzdem noch einmal wissen – jetzt bin ich doch wieder irritiert –, und zwar: Welche Studiendauer liegt denn jetzt vor? Eben habe ich Frau Wolfram so verstanden, dass es jetzt 48 Wochen im Median sind, und jetzt sagen Sie, 24 Wochen. Das habe ich jetzt noch nicht ganz verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Haag.

Frau Dr. Haag (AbbVie): Da kann ich Licht ins Dunkel bringen. Wir haben für den 88-Prozent-Datenschnitt die Wirksamkeitsendpunkte wie geplant erst einmal für 24 Wochen ausgewertet; die Safety wurde aber auch schon weiter erhoben, und es wurden auch schon

alle Daten vorgelegt. Das heißt, für die Safety, also alle Sicherheitsendpunkte, haben wir jetzt schon 45-Wochen-Daten vorliegen und diese dann auch eingereicht. Daher rührt die Diskrepanz, die jetzt zur Verwirrung geführt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Sander bitte, PatV.

Frau Dr. Sander: Ich will noch einmal kurz auf das sekundäre Therapieversagen eingehen, was ja auch schon von der GKV adressiert wurde; 12 Wochen sind zu wenig. Aber vielleicht könnten Herr Stallmach und Herr Rosien nochmals etwas dazu sagen, weil man so ein sekundäres Therapieversagen, also die Bildung von Antikörpern gegen den Antikörper, doch auch in der Klinik sehen kann, dazu, ob da nicht vielleicht dann auch schon genügend Daten vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte, Herr Rosien, Herr Stallmach?

Herr Prof. Dr. Stallmach (DGVS): Frau Sander, 25 Prozent im ersten Jahr, 50 Prozent nach drei Jahren. Das ist der Anteil für die TNF-Antikörper, also Infliximab, Adalimumab; für Ustekinumab und Vedolizumab ist es etwas niedriger.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Frau Sander? Klare Aussage. – Herr Marek noch mal.

Herr Marek (AbbVie): Gerne kann ich zu der Fragestellung zu den Autoantikörpern auch etwas zu Risankizumab sagen. Das wurde auch im Rahmen des Studienprogramms untersucht, und hier hat man nur sehr geringe Raten von Antikörpern gegen den Wirkstoff festgestellt, rund 3 Prozent, und bei neutralisierenden Antikörpern 0 Prozent unter all den beobachteten Patienten. Das heißt, wir könnten jetzt sagen, dass dieses Themengebiet bei Risankizumab kein Problem darstellt. Auch diejenigen Patienten in der Studie, bei denen die Antikörper bemerkt worden sind, hatten keinerlei Impact in der Sicherheit oder auch in der Wirksamkeit. Das heißt, zusammenfassend lässt sich sagen, dass Autoantikörper bei Risankizumab kein Problem zu sein scheinen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Sander, Frage beantwortet?

Frau Dr. Sander: Ja. Ich würde aber gern bei Herrn Marek noch mal nachfragen, auf welche Studiendauer er sich jetzt bezieht. – Könnten Sie dazu noch mal Auskunft geben, bitte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Marek.

Herr Marek (AbbVie): Das ist im Rahmen des Phase-III-Studienprogramms untersucht worden, das heißt, 12 Wochen Induktionstherapie plus 52 Wochen Erhaltungstherapie, also 64 Wochen, die damit in diese Auswertung eingeflossen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Stallmach.

Herr Prof. Dr. Stallmach (DGVS): Auch dies ist meiner Meinung nach wieder ein Nebenschauplatz, weil die Antikörperinduktion nicht gleichbedeutend ist mit Therapieversagen, oder anders formuliert: Ein nur geringer Anteil von Antikörperinduktion bedeutet nicht zwangsläufig einen geringeren Anteil von Therapieversagen. Das Haupttherapieversagen ist ein biologisches und nicht ein immunologisches. Vor diesem Hintergrund ist es gut, diese Daten zu kennen; aber das ist sicher für die Patientenbehandlung nicht entscheidend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Keine. – Dann würde ich Ihnen, Frau Wolfram, die Gelegenheit geben, noch einmal zusammenzufassen, wenn Sie das möchten.

Frau Wolfram (AbbVie): In der Tat, Herr Professor Hecken, würde ich das gerne tun. Danke schön für die Möglichkeit, noch mal die wichtigsten Punkte – Endpunkte, hätte ich fast gesagt – zusammenzufassen. Das war wahrscheinlich der Freud'sche Versprecher, weil ich denke, die heutige lebendige, zum Teil emotionale Diskussion hat sehr deutlich gezeigt, wie

wichtig unterschiedliche Endpunkte aus unterschiedlichen Betrachtungswinkeln für das AM-NOG-Verfahren sind.

Wir haben hier natürlich sehr klare klinische Endpunkte; respektive gibt es, bezogen auf die Endpunkte CDAI und PROs, unterschiedliche wissenschaftliche Auffassungen, auch zwischen EMA und FDA. Ich denke, darüber kann man sicherlich im Detail streiten. Wichtig ist allerdings, dass alle diese Auswertungen, egal in welcher Operationalisierung, konsistente und statistisch signifikante Effekte zugunsten von Risankizumab gezeigt haben.

Wir haben auch sehr ausführlich über den Endpunkt „Steroidfreiheit“ diskutiert. Ich denke, die Bedeutung von Steroidfreiheit bzw. steroidfreier Remission für die Patienten ist total unbestritten, und tatsächlich ist es auch unabhängig davon, ob die Patienten zu Studienbeginn steroidfrei waren oder nicht; denn wenn der Patient Steroide im Rahmen der Studie bekommt und vorher steroidfrei war, dann ist dieses Ereignis für ihn nicht weniger relevant, im negativen Sinne natürlich.

Wir haben ebenfalls über das Thema Lebensqualität gesprochen. Ich denke, es ist in diesem Kreis unbestritten, wie wichtig die Lebensqualität und die unterschiedlichen Dimensionen von Lebensqualität sind. Bezogen auf die zwei Dimensionen des krankheitsspezifischen Instruments „emotionale Funktion“ und „soziale Funktion“ möchte ich ergänzen: Aus unserer Sicht sind diese ebenfalls relevant. Ja, natürlich sind sie im Gesamtscore enthalten, bilden aber wichtige Aspekte der patientenbezogenen Lebensqualität ab und wurden zudem auch in anderen Verfahren im G-BA früher mit berücksichtigt. Insofern finden wir das weiterhin wichtig.

Und zuletzt möchte ich noch einmal den Endpunkt „Hospitalisierungen“ erwähnen, über den wir heute auch ausführlich diskutiert haben. Ich denke, die Einstufung der erfahrenen Prüferinnen und Prüfer, was ein Morbus-Crohn-bedingtes Ereignis ist oder nicht, ist hier unbestritten. Die Daten zeigen beeindruckend diesen Vorteil bei der Reduktion der Hospitalisierung aufgrund von Morbus Crohn um 75 Prozent. Das ist wirklich ein hervorragendes Ergebnis für die Patienten in diesem Therapiegebiet.

Insgesamt war es eine sehr lebendige Diskussion. Und wenn man diese unterschiedlichen Endpunkte gemeinsam betrachtet – und ich denke, es ist wichtig, gerade diese gemeinsame Betrachtung jetzt nicht aus den Augen zu verlieren –, dann sieht man in allen Endpunkten, in allen Auswertungen, sowohl in denen, die wir bereits im Dossier vorgelegt haben, als auch in denen, die wir jetzt auf Kritik des IQWiG nachgereicht haben, in dem frühen Datenschnitt des Dossiers und auch in der Stellungnahme zum Datenschnitt konsistente, statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Effekte. Das ist letztendlich das, was für die Patienten wichtig ist.

Solche Ergebnisse in allen Dimensionen unter allen Endpunkten sind tatsächlich im AMNOG sehr selten und aus unserer Sicht in der Indikation Morbus Crohn einmalig. Deswegen sind wir überzeugt, dass wir hier auf Basis dieser gemeinsamen Effekte einen erheblichen Zusatznutzen für Risankizumab gegenüber Ustekinumab sehen. – Vielen Dank für die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wolfram, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an Herrn Professor Stallmach und an Herrn Dr. Rosien für ihre Stellungnahmen und dafür, dass sie uns hier Rede und Antwort gestanden haben, auch wenn es Ihnen, Herr Stallmach, an zwei, drei Stellen ein bisschen schwergefallen ist: Theorie und Praxis; zwei Welten prallen aufeinander. Wir bedanken uns ganz herzlich. Wir werden das, was wir heute gehört haben, in unsere Diskussion hier mit einbeziehen.

Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 15:08 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2021-B-230 Risankizumab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Risankizumab

Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Patientenindividuell: Operation

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Verfahren nach § 35a SGB V:

- Vedolizumab (Beschluss vom 08.01.2015)

Verfahren nach § 35 Abs.1 SGB V:

Arzneimittel-Richtlinie/Anlage IX: Festbetragsgruppenbildung Infliximab, Gruppe 1, in Stufe 1 (Beschluss vom 17.11.2017)

Arzneimittel-Richtlinie/Anlage IX und X:

Festbetragsgruppenbildung und Vergleichsgrößenaktualisierung – TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1, in Stufe 2 (Beschluss vom 20.11.2020)

Verfahren nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nummer 6 und Absatz 6 in Verbindung mit § 138 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch SGB V:

Heilmittel-Richtlinie/2.Teil Heilmittelkatalog: 4 Sonstige Erkrankungen: vorrangige Heilmittel: Bindegewebssmassage, Colonmassage; ergänzendes Heilmittel: Wärmetherapie (Beschluss vom 19.05.2011)

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Risankizumab

Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Risankizumab L04AC18 Skyrizi	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Risankizumab wird angewendet zur Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren haben oder diese nicht vertragen haben.
Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha)-Inhibitoren	
Infliximab L04AB02 generisch z.B. REMICADE®	<p>Remicade ist indiziert zur:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Behandlung eines mäßig- bis schwergradig aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz eines vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum nicht angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für solche Therapien haben. -Behandlung von aktivem Morbus Crohn mit Fistelbildung bei erwachsenen Patienten, die trotz eines vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einer konventionellen Behandlung (einschließlich Antibiotika, Drainage und immunsuppressiver Therapie) nicht angesprochen haben. <p><u>Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen</u> Remicade ist indiziert zur Behandlung eines schwergradigen, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren, die nicht auf eine konventionelle Therapie einschließlich einem Kortikosteroid, einem Immunmodulator und einer primären Ernährungstherapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für solche Therapien haben. Remicade wurde nur in Kombination mit einer konventionellen immunsuppressiven Therapie untersucht.</p>
Adalimumab L04AB04 Humira®	<p>Humira ist indiziert zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.</p> <p><u>Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen</u> Humira wird angewendet zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 6 Jahren), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich primärer Ernährungstherapie und einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum, angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Interleukin-Inhibitor

Ustekinumab L04AC05 STELARA® Konzentrat, Injektionslösung, Fertigspritze	Stelara ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf eine konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. <u>Kinder und Jugendliche</u> Die Sicherheit und Wirksamkeit von STELARA zur Behandlung des Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.
---	--

Integrininhibitor

Vedolizumab L04AA33 ENTYVIO®	Vedolizumab (Entyvio®) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNFα)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen. <u>Kinder und Jugendliche</u> Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vedolizumab bei Kindern im Alter von 0 bis 17 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.
------------------------------------	--

Immunsuppressiva

Azathioprin L04AX01 generisch z.B. Azathioprin- ratiopharm®	Azathioprin ist in Fällen der folgenden Erkrankungen bei Patienten, die Steroide nicht vertragen, die steroidabhängig sind oder bei denen trotz hochdosierter Behandlung mit Steroiden keine ausreichende oder nachhaltige therapeutische Wirkung erzielt werden kann, angezeigt: – schwere oder mittelschwere entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) <u>Kinder und Jugendliche</u> Für den Einsatz von Azathioprin bei der Behandlung der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA), des systemischen Lupus erythematoses, einer Dermatomyositis oder einer Polyarteriitis nodosa bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren liegen keine ausreichenden Daten vor. In Bezug auf die anderen Indikationen gelten die Dosisempfehlungen gleichermaßen für Kinder, Jugendliche und Erwachsene.
Methotrexat L01BA01 generisch	Behandlung von leichtem bis mittelschwerem Morbus Crohn, entweder allein oder in Kombination mit Kortikosteroiden bei erwachsenen Patienten, die auf Thiopurine nicht ansprechen oder diese nicht vertragen.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

z.B. Metex® 50mg/ ml Inj.lsg, FS	Aufgrund mangelnder Erfahrung bei Kindern und Jugendlichen wird Metex zur Behandlung von Morbus Crohn bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.
Aminosalicylsäuren	
Mesalazin A07EC02 z.B. Salofalk®	Morbus Crohn: zur Behandlung des akuten Schubs <u>Kinder und Jugendliche:</u> Die Wirksamkeit bei Kindern (6 – 18 Jahre) ist nur in begrenztem Umfang belegt.
Sulfasalazin A07EC01 z.B. Azulfidine®	Akutbehandlung des milden bis moderaten Morbus Crohn bei Befall des Kolon
Kortikosteroide	
Budenosid A07EA06 generisch z.B. Budenofalk®, Tab	Akuter Morbus Crohn leichten bis mittelschweren Grades mit Beteiligung des Ileums (Krummdarm) und/oder des Colon ascendens (Teil des Dickdarms). <u>Jugendliche</u> Die Sicherheit und Wirksamkeit von Budenofalk® 3mg bei Kindern von 12 bis 18 Jahren wurden bisher nicht nachgewiesen. Gegenwärtig verfügbare Daten zu jugendlichen Patienten (12 bis 18 Jahre) mit Morbus Crohn oder mit Autoimmunhepatitis werden in den Abschnitten 4.8 und 5.1 beschrieben. Es können jedoch keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden.
Hydrocortison- acetat Colifoam® H02AB09 Rektalschaum	Entzündliche Erkrankungen im unteren Dickdarmbereich wie Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn und Proktosigmoiditis. <u>Kinder und Jugendliche</u> Es liegen keine Daten vor.
Prednison H02A B07 generisch z.B. Prednison- ratiopharm® 5 mg Tabletten	Morbus Crohn (Dosierung: 40-80 mg/Tag)
Prednisolon	Morbus Crohn (Dosierung: 40-80 mg/Tag)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

H02AB06 generisch z.B. Decortin-H®, Tab	
Methylprednisolon H02AB04 generisch z.B. Methylprednisolon JENAPHARM®	Morbus Crohn (Dosierung: 40-80 mg/Tag)
Quellmittel	
Indische Flohsamen und Flohsamenschalen A06AC51 Agiocur Madaus	Stuhlnregelmäßigkeiten beim irritablen Kolon, bei Divertikulose, beim Anus praeter und unterstützend beim Morbus Crohn.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-230 (Risankizumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 1. September 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte.....	5
3.2 Cochrane Reviews.....	9
3.3 Systematische Reviews.....	9
3.4 Leitlinien.....	17
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	55
Referenzen.....	57

Abkürzungsverzeichnis

ADA	adalimumab
AE	adverse events
AGA	American Gastroenterological Association
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ATA	antibodies to adalimumab
AZA	Azathioprine
BNF	British national formulary
BNFC	British national formulary for children
BSG	British Society of Gastroenterology
CD	Crohns' disease
CDAI	Crohn's disease activity index
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GL	guideline
GoR	Grade of Recommendations
HBI	Harvey Bradshaw Index
HR	Hazard Ratio
IFX	infliximab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IMM	immunomodulators
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SAE	serious adverse events
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TPMP	thiopurine methyltransferase
TRIP	Turn Research into Practice Database
UST	ustekinumab
VDZ	vedolizumab
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Zur Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren haben oder diese nicht vertragen haben.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Morbus Crohn* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 02.08.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1404 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 17 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2020 [5].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX (Festbetragsgruppenbildung) und Anlage X (Vergleichsgruppenaktualisierung) – TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1, in Stufe 2 vom 20. November 2020

I. Die Arzneimittel-Richtlinie wird wie folgt geändert:

1. In Anlage IX wird folgende Festbetragsgruppe „TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1“ in Stufe 2 eingefügt:

Stufe: 2

Wirkstoffgruppe: TNF-alpha-Inhibitoren

Festbetragsgruppe Nr.: 1

Status: verschreibungspflichtig

Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:

Adalimumab – Vergleichsgröße 231
Certolizumab pegol – Vergleichsgröße 1156
Etanercept – Vergleichsgröße 625
Golimumab – Vergleichsgröße 166

Gruppenbeschreibung: subkutane Darreichungsformen (Adalimumab >20mg, Etanercept >10mg, Golimumab >45mg)

Darreichungsformen: Injektionslösung, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

G-BA, 2017 [6].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Infliximab, Gruppe 1, in Stufe 1 nach §35 Abs. 1 SGB V vom 17. November 2017

I. In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird folgende Festbetragsgruppe „Infliximab, Gruppe 1“ in Stufe 1 eingefügt:

Stufe: 1

Wirkstoffgruppe: Infliximab

Festbetragsgruppe Nr.: 1

Status: verschreibungspflichtig

Gruppenbeschreibung: parenterale Darreichungsformen

Darreichungsformen: Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

G-BA, 2015 [7].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 8. Januar 2015 – Vedolizumab

Anwendungsgebiet

Colitis ulcerosa

Vedolizumab (Entyvio®) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Morbus Crohn

Vedolizumab (Entyvio®) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die entweder auf konventionelle Therapie oder einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie und Ausmaß des Zusatznutzens

a) Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa, die auf einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab unter Berücksichtigung der Vortherapien)

(Hinweis: Bei Versagen der Therapie mit einem TNF-alpha-Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) ist eine Dosisanpassung oder ein Wechsel auf jeweils den anderen TNF-alpha-Antagonisten möglich.)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn, die auf einen der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF α)-Antagonisten unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung aufweisen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Infliximab unter Berücksichtigung der Vortherapien)

(Hinweis: Bei Versagen der Therapie mit einem TNF-alpha-Antagonisten (Adalimumab oder Infliximab) ist eine Dosisanpassung oder ein Wechsel auf jeweils den anderen TNFalpha-Antagonisten möglich.)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Adalimumab:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2011 [4].

Verfahren nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nummer 6 und Absatz 6 in Verbindung mit § 138 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch SGB V: Heilmittel-Richtlinie/2.Teil Heilmittelkatalog: 4 Sonstige Erkrankungen: vorrangige Heilmittel: Bindegewebsmassage, Colonmassage; ergänzendes Heilmittel: Wärmetherapie (Beschluss vom 19.05.2011)

4 Sonstige Erkrankungen

Diagnosengruppe:

SO1 Störung der Dickdarmfunktion (z.B. neurogene Darmlähmungen bei ZNS-Erkrankungen/Rückenmarkserkrankungen, Colon irritabile, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Megakolon)

Leitsymptomatik: Funktionelle/strukturelle Schädigung

a) Vorübergehende oder dauerhafte chronische Schädigung der intestinalen Funktion mit Schmerzen, Durchfall, Obstipation oder Flatulenz

Ziel der Physikalischen Therapie:

Besserung des Stoffwechsels, Regulierung der Darmmotilität

Heilmittelverordnung im Regelfall

Vorrangiges Heilmittel: Colonmassage, Bindegewebsmassage

Ergänzendes Heilmittel: Wärmetherapie

Verordnungsmengen je Diagnose; weitere Hinweise

Erst-Verordnung: bis zu 6x/Verordnung

Folge-Verordnung: bis zu 6x/Verordnung

Gesamtverordnungsmenge des Regelfalls: bis zu 12 Einheiten

Frequenzempfehlung: mindestens 2x wöchentlich

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Yoshihara T et al., 2021 [17].

Concomitant use of an immunomodulator with ustekinumab as an induction therapy for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

This study aimed to provide a systematic review and meta-analysis comparing the efficacy and safety of concomitant use of an IM with UST as an induction therapy for CD patients.

Methodik

Population:

- patients who were diagnosed as CD and treated with UST

Intervention:

- concomitant use of an IM (thiopurines or methotrexate) with UST

Komparator:

- UST monotherapy

Endpunkte:

- clinical efficacy at weeks 6–12 defined as clinical remission (CDAI score ≤ 150 points or HBI score ≤ 4 points), or clinical response (decrease from baseline in CDAI score of at least 100 points or a total CDAI score less than 150 or reduction of 3 points of HBI score from the baseline), or clinical benefit defined as physician's global assessment
- clinical remission at weeks 6–12
- clinical response at weeks 6–12
- adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- until October 31, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

RoB 2 and ROBINS-I for bias assessment, GRADE for assessment of the certainty of the evidence

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- n= 7 studies in six articles with a total of 1507 patients

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of included studies

Author (year)	Study design	Country	Sample	Patients	UST regimen	Type of IMs	No. of patients in the concomitant IM group and monotherapy group	Outcome	Outcome definition	OR	95% CI	Serious adverse events	
												Concomitant IM group	Monotherapy group
Sandborn <i>et al.</i> (2012, CERTIF)	Prospective observational study†	12 countries	526 patients at 153 centers	Moderate-to-severe CD that was resistant to anti-TNF treatment (CDAI: 220 to 450)	UST was administered in doses of 6 mg/kg of body weight at week 0	Thiopurines or methotrexate	35, 96	Clinical response at week 6	Clinical response: decrease from baseline in CDAI score of at least 100 points or a total CDAI score less than 150	1.018	0.466–2.225	NA	NA
Feagan <i>et al.</i> (2016, UNITI-1)	Prospective observational study†	23 countries	741 patients at 175 centers	Moderate-to-severe CD that was resistant to anti-TNF treatment (CDAI: 220 to 450)	UST initial intravenous infusion using weight-based dose (260 mg < 55 kg, 390 mg between 55 and 85 kg, 520 mg > 85 kg) or single intravenous infusion of 130 mg of UST at week 0	Thiopurines or methotrexate	152, 342	Clinical response at week 6	Clinical response: decrease from baseline in CDAI score of at least 100 points or a total CDAI score less than 150	1.102	0.739–1.644	NA	NA
Feagan <i>et al.</i> (2016, UNITI-2)	Prospective observational study†	23 countries	628 patients at 175 centers	Moderate-to-severe CD that was resistant to IMs or glucocorticoids treatment (CDAI: 220 to 450)	UST initial intravenous infusion using weight-based dose (260 mg < 55 kg, 390 mg between 55 and 85 kg, 520 mg > 85 kg) or single intravenous infusion of 130 mg of UST at week 0	Thiopurines or methotrexate	146, 272	Clinical response at week 6	Clinical response: decrease from baseline in CDAI score of at least 100 points or a total CDAI score less than 150	1.655	1.100–2.490	NA	NA
Wils <i>et al.</i> (2016)	Retrospective observational study	France	122 patients at 20 centers	CD patients who were failed to one or more anti-TNF treatment	13 different UST induction regimens were used. The most common regimen was UST 90-mg SC at weeks 0 and 4	Thiopurines or methotrexate	18, 104	Clinical benefit at 3 months	Clinical benefit was defined as a significant improvement in CD-related clinical symptoms and laboratory tests	5.43 [‡]	1.14–25.77	NA	NA
Khorami <i>et al.</i> (2016)	Retrospective observational study	Spain	116 patients at 42 centers	CD patients who were refractory, or intolerant to one or more anti-TNF treatment	Different induction regimens were used. The most frequent induction regimen was UST 90-mg SC at weeks 0, 1, 2, and 3	No information	42, 74	Clinical response or remission at 8–12 weeks	Clinical response: reduction of 3 points of HBI score from the baseline, clinical remission: HBI score ≤4 points	1.73	0.57–5.26	NA	NA
Greenup <i>et al.</i> (2017)		Canada		Anti-TNF experienced	UST 90-mg SC at weeks 0, 1 and 2,		30, 43		Symptomatic response was	1.46	0.54–3.94	NA	NA

(Continues)

Table 1 (Continued)

Author (year)	Study design	Country	Sample	Patients	UST regimen	Type of IMs	No. of patients in the concomitant IM group and monotherapy group	Outcome	Outcome definition	OR	95% CI	Serious adverse events	
												Concomitant IM group	Monotherapy group
	Retrospective observational study		73 patients at a single center	CD patients who required alternative therapy	or UST 270-mg SC at week 0 and UST 180-mg SC at weeks 1 and 2	Azathioprine or methotrexate		Symptomatic response at 3 months	defined as physicians documentation of resolution or reduction of CD-associated symptoms				
Biemans <i>et al.</i> (2019)	Prospective observational study	Netherlands	153 patients by a nationwide registry	CD patients who were failed to anti-TNF or vedolizumab therapy, the median HBI of participants was 7 (IQR: 4–11)	Initial UST intravenous infusion using weight-based dose (260 mg < 55 kg, 390 mg between 55 and 85 kg, 520 mg > 85 kg) at week 0 and UST 90-mg SC at week 8	Thiopurines or methotrexate	33, 120	Clinical remission at week 12	Clinical remission: HBI score ≤4 points	1.004	0.42–2.43	6.5 per 100 PY	2.9 per 100 PY

CD, Crohn's disease; CDAI, Crohn's disease activity index; CI, confidence interval; HBI, Harvey Bradshaw index; IM, immunomodulator; NA, not assessed; OR, odds ratio; SC, subcutaneous injection; PY, patient-years; UST, ustekinumab.

†These studies were conducted as randomized control trial, but concomitant use of an IM was not the target of randomization.

‡The OR was adjusted by the confounder (C-reactive protein >5 mg/L).

Qualität der Studien:

- We considered the quality of this meta-analysis to be “low” based on the GRADE assessment because these studies were non-randomized studies and had a serious risk of bias.

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Sandborn CERTIFI	⊗	⊖	⊖	⊖	⊕	⊖	⊕	⊗
Feagan UNIT1	⊗	⊖	⊖	⊖	⊕	⊖	⊕	⊗
Feagan UNIT2	⊗	⊖	⊖	⊖	⊕	⊖	⊕	⊗
Wils	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊗	⊕	⊗
Khorrani	⊗	⊖	⊖	⊖	⊖	⊗	⊕	⊗
Greenup	⊗	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊕	⊗
Biemans	⊗	⊖	⊖	⊖	⊖	⊖	⊕	⊗

Domains:
D1: Bias due to confounding.
D2: Bias due to selection of participants.
D3: Bias in classification of interventions.
D4: Bias due to deviations from intended interventions.
D5: Bias due to missing data.
D6: Bias in measurement of outcomes.
D7: Bias in selection of the reported result.

Figure 2 Risk of bias assessment for individual studies according to the risk of bias in non-randomized studies-of interventions (ROBINS-I) tool. All studies had a serious risk in the overall judgment. Judgment: ⊗, serious; ⊖, moderate; ⊕, low. [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

Studienergebnisse:

Overall clinical efficacy

In this meta-analysis, concomitant use of an IM with UST was significantly effective than UST monotherapy as an induction therapy (a pooled OR: 1.35; 95% CI [1.06–1.71], $P = 0.015$ in the fixed-effects model: Fig. 3a). (n=1501 patients)

Clinical remission

n=1 study → therefore, a pooled OR could not be calculated

Clinical response

Concomitant use of an IM with UST was also significantly effective than UST monotherapy in this analysis (a pooled OR: 1.32; 95% CI [1.02–1.72], $P = 0.036$ in the fixedeffects model: Fig. 3b). (n= 1159 patients in four studies)

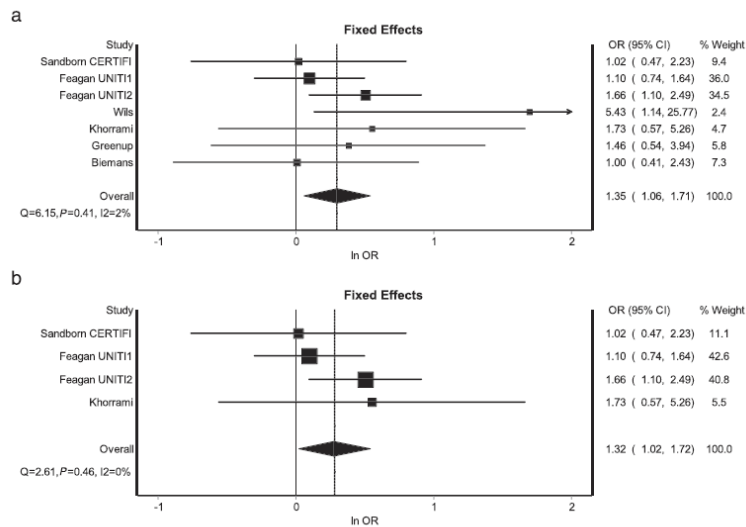


Figure 3 Forest plots for each outcome comparing the clinical efficacy of ustekinumab (UST) monotherapy group and the concomitant immunomodulator (IM) group as an induction therapy in a fixed-effects model using the inverse variance (IV) method. The concomitant use of IM with UST was significantly effective than the UST monotherapy in both the analyses. (a) Overall clinical efficacy (clinical remission, or clinical response, or clinical benefit defined as the physicians' global assessment): a pooled odds ratio (OR); 1.35; 95% confidence interval CI [1.06–1.71], $P = 0.015$. (b) Clinical response: a pooled OR: 1.32; 95% CI [1.02–1.72], $P = 0.036$.

Adverse events

n=1 study → therefore, a pooled OR could not be calculated

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, this meta-analysis showed that concomitant use of an IM with UST is more effective than UST monotherapy for an induction therapy to CD patients. There is no RCT regarding with or without an IM in therapy with UST; in addition, the data for safety of the therapy with concomitant use of an IM and UST are limited. Therefore further studies are necessary to clarify whether or not the concomitant use of an IM may benefit CD patients who have induction therapy with UST.

Kommentare zum Review

- Endpunkt "overall efficacy" setzt sich sowohl aus objektiven Kriterien (clinical remission (CDAI score ≤ 150 points or HBI score ≤ 4 points), or clinical response (decrease from baseline in CDAI score of at least 100 points or a total CDAI score less than 150 or reduction of 3 points of HBI score from the baseline)) als auch aus der Bewertung der Behandelnden zusammen

Kawalec P et al., 2017 [9].

An indirect comparison of ustekinumab and vedolizumab in the therapy of TNF-failure Crohn's disease patients.

Fragestellung

The objective of this indirect comparison was to evaluate the clinical efficacy and safety of two immunosuppressive monoclonal antibodies: ustekinumab and vedolizumab, in patients with active Crohn's disease who were intolerant or nonresponsive to previous TNF-antagonist treatment.

Methodik

Population:

Patients with active CD and intolerant or nonresponsive to TNF-therapy

Intervention und Komparator:

Ustekinumab; Vedolizumab (indirekter Vergleich)

Endpunkte:

- Clinical response in induction and maintenance phase: ≥ 100 -point decrease in CDAI at week 6 of therapy
- Clinical remission in induction and maintenance phase: CDAI of 150 or less
- Frequency of any AEs and SAEs, AEs associated with infusion or injection-site reactions/infusion reactions and infections

Recherche/Suchzeitraum:

- until 30 April 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane RoB

Hinweise zum indirekten Vergleich:

- The studies were homogeneous enough to perform an indirect comparison for the induction phase. For the maintenance phase, only two trials occurred eligible for the indirect comparison (IM-UNITI/ UNITI-1 and GEMINI-2)
- According to the recommendations of European network for Health Technology Assessment, the choice of indirect comparison method should be considered based on available evidence. In our opinion, the available RCTs and relevant data placed Bucher's method over NMA so we used a more transparent way to provide the best available evidence for the comparison of considered biological drugs in CD therapy.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N= 5
 - 2 RCTs (in 2 publications) regarding ustekinumab and 2 RCTs (in 3 publications) regarding vedolizumab eligible for indirect comparison

Charakteristika der Population:

¶
Table S1: Analysis of homogeneity of the included studies¶

Analysis of homogeneity¶						
Reference¶	Methodology¶	Patients¶	End points¶	Intervention¶	Follow-up period¶ (efficacy)¶	Follow-up period¶ (safety)¶
Ustekinumab						
Sandborn 2012 [13]¶ ¶ CERTIFI¶ ¶	RCT, multinational, phase 3, parallel-group, double-blind, placebo-controlled¶	Patients at age of at least 18 years and at least a 3-month history of CD with a score of 220 to 450 points on the CDAI¶	Clinical response (≥100-point decrease from the baseline CDAI score) at week 6¶ ¶ Clinical remission (CDAI score <150 points) at week 6¶	UST 1, 3, or 6 mg per kg or placebo during the induction phase (weeks 0 to 8); ¶ ¶ patients were randomly assigned to receive intravenous UST 6 mg per kg (n=131) or placebo (n=132)¶ ¶ UST (90 mg) or placebo at weeks 8 and 16, with efficacy assessed at week 22 during the maintenance phase (weeks 8 to 36), patients who had a response to UST as induction therapy and those who did not have a response underwent separate randomization to ¶ receive s.c. ¶	6 weeks – induction phase¶ ¶ 22 weeks – maintenance phase¶	6 weeks – induction phase¶ ¶ 22 weeks – maintenance phase¶
Feagan 2016 [14]¶ ¶ UNITI-1 and IM-UNITI¶	RCT, multinational, multicenter, phase 3, parallel-group, double-blind, placebo-controlled¶	Patients 18 years of age or older who had had CD for at least 3 months and had a score on the CDAI of 220 to 450 out of a possible range of 0 to 600; patients were required to have received one or more TNF	Clinical response at week 6 (decrease from baseline in CDAI score of at least 100 points or a total CDAI score less than 150)¶ ¶	UST i.v. 130 mg or 6 mg per kg, or placebo during the induction phase¶ ¶ patients were randomly assigned to receive intravenous UST 6 mg per kg (n=249) or placebo (n=247)¶	6 weeks – induction phase¶ ¶ 52 weeks maintenance phase (44 weeks of maintenance therapy and 8 weeks of	6 weeks – induction phase¶ ¶ 52 weeks maintenance phase (44 weeks of maintenance and 8 weeks of therapy in induction phase)¶
Analysis of homogeneity¶						
Reference¶	Methodology¶	Patients¶	End points¶	Intervention¶	Follow-up period¶ (efficacy)¶	Follow-up period¶ (safety)¶
¶	¶	antagonists at approved doses and to have met the criteria for primary nonresponse (the absence of a response) or secondary nonresponse (a response that was not maintained) or to have had unacceptable side effects¶	Clinical remission at week 8 (CDAI score <150)¶ ¶ Clinical response at week 8 (decrease from baseline in CDAI score of at least 70 points at weeks 3 and 6)¶	¶ UST s.c. 90 mg every 8 or 12 weeks, or placebo through week 44¶ ¶ ¶	therapy in induction phase) – ¶	¶
Sandborn 2013 [15]¶ ¶ GEMINI-2¶	RCT, multinational, multicenter, phase 3, parallel-group, double-blind, placebo-controlled¶	Patients (age 18–80 years) with CD for at least 3 months (score of 220 to 450 on the CDAI) and with no response to or unacceptable side effects from one or more of the following: glucocorticoids, immunosuppressive agents, or TNF antagonists¶ ¶	Clinical remission (CDAI score of ≤150 points)¶ ¶ Clinical response (CDAI-100 response: ≥100-point decrease in the CDAI score)¶	patients were randomly assigned to receive: ¶ ¶ VDZ 300 mg i.v. (n=105) ¶ ¶ or placebo (n=70)¶ ¶ treatment was given at weeks 0 and 2 for induction therapy¶	6 weeks – induction phase¶ ¶ 52 weeks – maintenance phase¶	6 weeks – induction phase¶ ¶ 52 weeks – maintenance phase¶
Sands 2014 [16]¶ ¶ GEMINI-3¶	RCT, multinational, multicenter, phase 3, double-blind, placebo-controlled¶	Patients (age 19–77 years) with CD for at least 3 months (score of 220 to 400 on the CDAI) and with no response to or unacceptable side effects from one or more of the following: glucocorticoids, immunosuppressive agents, or TNF antagonists¶ ¶	Clinical remission (CDAI score of ≤150 points)¶ ¶ Clinical response (CDAI-100 response: ≥100-point decrease in the CDAI score)¶	¶ patients were randomly assigned to receive: ¶ ¶ VDZ 300 mg i.v. (n=158) ¶ ¶ or placebo (n=157) treatment was given at weeks 0, 2 and 6 for induction therapy¶	6 weeks – induction phase¶	6 weeks – induction phase¶

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
[UST] CERTIFI	+	+	+	?	+	+	?
[UST] IM-UNITI	+	+	+	+	+	+	?
[UST] UNITI-1	+	+	+	+	+	+	?
[VDZ] GEMINI-2	+	?	+	?	+	+	?
[VDZ] GEMINI-3	+	+	+	+	+	+	?

Studienergebnisse:

Clinical response

- [...] revealed **no significant difference** between ustekinumab and vedolizumab with regard to achieving clinical response at week 6 during induction phase of therapy.

Clinical remission

- The overall results of the indirect comparison demonstrated that ustekinumab (for dosing regimen including 6 mg/kg) was **as effective as** vedolizumab (300 mg) for induction of clinical remission at week 6.
- In the maintenance phase, there was **no significant difference** between ustekinumab and vedolizumab for clinical remission after a total of 52 weeks of treatment in a subpopulation of patients who were intolerant or refractory to TNF-antagonist treatment

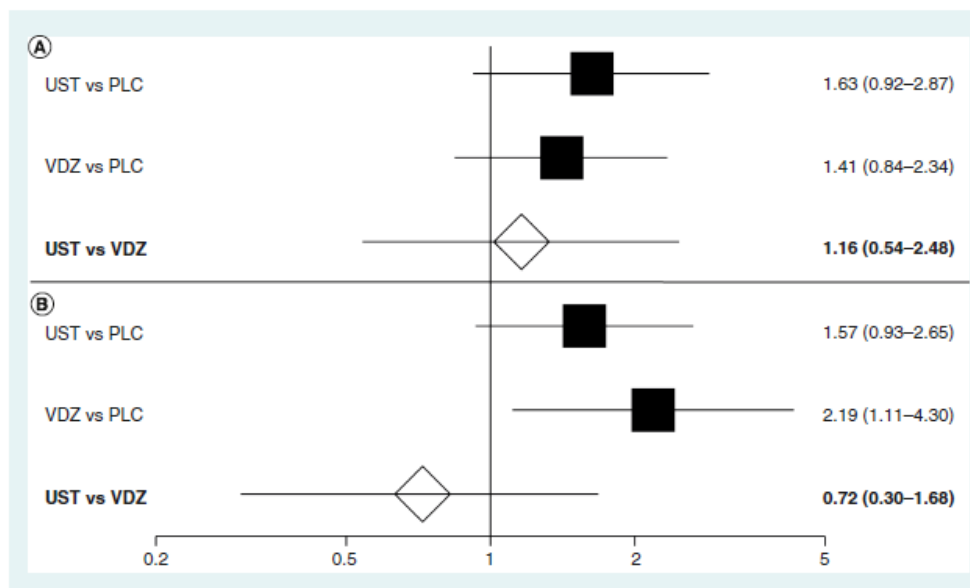


Figure 4. Indirect comparison of ustekinumab and vedolizumab for clinical remission in a subpopulation of Crohn's disease patients with TNF treatment failure or intolerance. (A) Induction phase of therapy; (B) Maintenance phase of therapy. PLC: Placebo; UST: Ustekinumab; VDZ: Vedolizumab.

Safety outcomes in induction and maintenance phase

- In regard to the risk of any AEs during short-term induction phase of treatment (6–10 weeks) **no significant difference** between ustekinumab and vedolizumab was revealed; there were also **no significant differences** in the frequency of any SAEs, serious infections or infusion-related reactions in the induction phase of therapy.
- An indirect comparison revealed **no statistically significant** differences between ustekinumab and vedolizumab in the frequency of any AEs and SAEs in the maintenance phase. [...] risk of any infections or probability of serious infections occurred similar [...].

Anmerkung/Fazit der Autoren

- No statistically significant differences between ustekinumab and vedolizumab in clinical response and clinical remission for induction and remission in maintenance phase of therapy were revealed in the TNF-antagonist failure population as well as in primary and secondary nonresponders. In addition, a similar safety profile was revealed for the considered drugs.

Kommentare zum Review

- Vergleich der Ergebnisse zur Erhaltungsphase beruht auf lediglich zwei Studien

3.4 Leitlinien

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2021 [2].

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs-und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn; S3 Leitlinie, Langfassung.

Zielsetzung/Fragestellung

Ziel der Leitlinie soll sein, in der hausärztlichen, internistischen, chirurgischen, pädiatrischen und gastroenterologischen Praxis einfach anwendbar zu sein. Die Behandlung besonders schwerer oder komplizierter Fälle, wie sie in Spezialambulanzen und spezialisierten Praxen erfolgt, kann durch diese Leitlinie nicht vollständig abgebildet werden. Patientenzielgruppe sind Patient*innen mit M. Crohn jeden Alters.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Die Gültigkeit wird auf fünf Jahre geschätzt (2026)

Recherche/Suchzeitraum:

- Die systematische Recherche nach Literatur schließt an die Vorgängerversion an und wurde in der Zeit vom 02. Juni 2012 bis 12. Mai 2020 in der Medline-Datenbank über die PubMed-Suchoberfläche für 16 Schlüsselfragen

LoE/GoR

Tabelle 4: Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Empfehlungsgrad (nur S3) ¹	Beschreibung	Syntax
A	starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Die Konsensusstärke wurde gemäß Tabelle 5 festgelegt.

Tabelle 5: Einteilung der Konsensusstärke

Konsens	% Zustimmung
Starker Konsens	> 95
Konsens	> 75 - 95
Mehrheitliche Zustimmung	> 50 - 75
Kein Konsens	≤ 50

Empfehlungen, die unverändert aus der letzten Leitlinie übernommen wurden, wurden mit „geprüft 2020“ gekennzeichnet. Die mit „modifiziert 2020“ gekennzeichneten Empfehlungen wurden im Vergleich zur vorherigen Version von 2014 verändert.

Empfehlungen

Empfehlung 2.1 (neu 2020)

Vor Einleitung oder Änderungen der medikamentösen Therapie sollte die entzündliche Aktivität objektiviert werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Empfehlung 2.3 (neu 2020)

Nach Therapiebeginn oder -wechsel sollten zur Evaluation des Therapieansprechens innerhalb der ersten drei Monate neben klinischen Parametern biochemische Marker wie CRP und/oder fäkales Calprotectin sowie eine Darmsonographie herangezogen werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens

Klug Entscheiden

Empfehlung 2.4 (neu 2020)

Vor der Einleitung einer Therapie mit Immunsuppressiva oder Biologika sollte eine chirurgische Intervention als Alternative geprüft werden.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Empfehlung 2.5 (neu 2020)

Bei persistierender oder erneuter Aktivität eines M. Crohn sollte die bisherige Therapie optimiert werden (Prüfung der Adhärenz, Dosis, Dosierungsintervalle, Komedikation) bevor eine Umstellung der Therapie erfolgt.

Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens

Empfehlung 2.6 (neu 2020)

Bei Versagen der bisherigen Therapie sollten die Diagnosesicherheit geprüft, eine Re-Evaluierung der Erkrankungsaktivität und ein Ausschluss anderer Ursachen einer klinischen Verschlechterung erfolgen, sowie der Einsatz anderer, bisher nicht verwendeter Wirkprinzipien oder chirurgischer Therapieoptionen interdisziplinär diskutiert werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Empfehlung 2.9 (geprüft 2020)

M. Crohn-Patient*innen mit Befall der Ileozökalregion und/oder des rechtsseitigen Colons und hoher Entzündungsaktivität sollen initial mit systemisch wirkenden Steroiden behandelt werden.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Patient*innen mit aktiver Colitis-Crohn sollen initial mit systemischen Glukokortikoiden behandelt werden.

Expertenkonsens, starke Empfehlung, Konsens

Empfehlung 2.10 (modifiziert 2020)

Bei distalem Colon-Befall können Suppositorien, Klysmen oder Schäume (Mesalazin, Budesonid, Steroide) eingesetzt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens

Empfehlung 2.11 (neu 2020)

M. Crohn-Patient*innen mit ausgedehntem Dünndarmbefall und/oder Befall des oberen GI-Traktes sollten initial mit systemisch wirkenden Steroiden behandelt werden. Eine frühzeitige immunsuppressive Therapie oder Therapie mit TNF- α -Antikörpern (im Falle von Infliximab ist die Kombination mit Thiopurinen zu erwägen), Ustekinumab oder Vedolizumab sollten erwogen werden*.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

**Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben, impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz.*

Empfehlung 2.12 (neu 2020)

Der steroidrefraktäre M. Crohn mit mittlerer bis hoher Krankheitsaktivität sollte primär mit TNF- α -Antikörpern (im Falle von Infliximab ggf. kombiniert mit einem Thiopurin) oder Ustekinumab oder Vedolizumab behandelt werden*.

Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens

**Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben, impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz.*

Statement 2.13 (neu 2020)

Bei einem isolierten Befall der Ileozökalregion, kurzer Anamnese und fehlendem Ansprechen auf Steroide ist das operative Vorgehen (Ileozökalresektion) verglichen mit der Therapie mit Infliximab als gleichwertig anzusehen.

Expertenkonsens, Konsens

Klug Entscheiden

Empfehlung 2.14 (neu 2020)

Bei einer elektiv geplanten Operation sollte präoperativ eine Beurteilung des Ernährungszustandes erfolgen und bei der Feststellung von Defiziten ein Ausgleich mit enteraler oder parenteraler Zusatzernährung vorgenommen werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Empfehlung 2.15 (neu 2020)

Eine präoperative Steroidtherapie sollte zur Senkung des perioperativen Komplikationsrisikos reduziert oder wenn möglich beendet werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Empfehlung 2.16 (neu 2020)

Über den Einfluss einer präoperativen Therapie mit Thiopurinen oder Biologika auf perioperative Komplikationen kann keine sichere Aussage getroffen werden. Eine präoperative Fortsetzung der Therapie sollte daher gegen das Risiko der Therapiepause vor einer elektiven Operation wegen eines damit verbundenen Risikos für das Auftreten einer vermehrten Aktivität abgewogen werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Empfehlung 2.17 (neu 2020)

Patient*innen mit einem steroidabhängigen M. Crohn sollten mit einem Thiopurinen, MTX oder einem TNF- α -Antikörper (im Falle von Infliximab ggf. kombiniert mit Thiopurinen), Ustekinumab oder Vedolizumab behandelt werden*.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

**Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben, impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz.*

Kinder und Jugendliche:

Empfehlung 2.18 (modifiziert 2020)

Bei Kindern und Jugendlichen soll zur Remissionsinduktion des M. Crohn primär eine exklusive, enterale Ernährungstherapie statt einer Therapie mit Steroiden durchgeführt werden.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Empfehlung 2.19 (modifiziert 2020)

Bei Kindern mit mittelschweren oder schweren M. Crohn soll eine frühzeitige immunsuppressive Therapie und/ oder Therapie mit Biologika erfolgen.

Evidenzgrad 1, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Empfehlung 2.20 (modifiziert 2020)

Bei Wachstumsverzögerung, umschriebenem Befall oder anhaltender Krankheitsaktivität trotz optimierter konservativer Therapie soll eine elektive Operation frühzeitig erwogen werden.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad A, starker Konsens

Empfehlung 2.21 (geprüft 2020)

Pubertätsentwicklungsverzögerungen sollten bei heranwachsenden M. Crohn-Patient*innen nicht mit wachstumsfördernden Hormonen behandelt werden.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Remissionserhaltung

Empfehlung 3.2 (modifiziert 2020)

Die Indikation zur remissionserhaltenden Therapie, die Wahl des anzuwendenden Medikamentes und die Dauer der Therapie sollte unter Berücksichtigung des individuellen Krankheitsverlaufs, des spezifischen Risikoprofils, der Vortherapien und der Patient*innenpräferenz festgelegt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Empfehlung 3.3 (geprüft 2020)

Bei für Kinder und Jugendliche prinzipiell gleich geltenden Therapieprinzipien, wie für Erwachsene, sollte allerdings beachtet werden, dass zusätzlich Wachstumsretardierung und verzögerte Pubertät als besondere Zeichen der Krankheitsaktivität für die Therapieentscheidung bedeutsam sind.

Evidenzgrad 4, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Empfehlung 3.5 (modifiziert 2020)

Systemische Steroide sollen nicht zur Remissionserhaltung eingesetzt werden.

Expertenkonsens, starke Empfehlung, starker Konsens

Klug Entscheiden



Empfehlung 3.6 (neu 2020)

Nach einer Remissionsinduktion sollte in Abhängigkeit von der remissionsinduzierenden Substanz und der Krankheitsvorgeschichte eine remissionserhaltende Therapie mit Azathioprin / 6-Mercaptopurin, MTX, TNF- α -Antikörpern, Ustekinumab oder Vedolizumab durchgeführt werden*.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Bei mildem Verlauf kann ein abwartendes Verhalten ohne remissionserhaltende Therapie erwogen werden.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens

**Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben, impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz.*

Empfehlung 3.7 (neu 2020)

Erleidet ein*e Patient*in ein Rezidiv der entzündlichen Aktivität soll eine Re-Evaluation der Krankheitssituation vorgenommen werden, um über die weitere Therapie zu entscheiden. Dabei soll auch eine chirurgische Option bedacht werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Empfehlung 3.8 (neu 2020)

Bei einem steroidabhängigen Verlauf sollte unter Berücksichtigung einer Nutzenrisikoabwägung eine remissionserhaltende Therapie mit Thiopurinen, MTX oder eine Therapie mit TNF- α -Antikörpern, Ustekinumab oder Vedolizumab durchgeführt werden*.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

**Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben, impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz.*

Empfehlung 3.9 (neu 2020)

Bei Risikofaktoren wie beispielsweise jungem Erkrankungsalter, langstreckigem Dünndarbefall oder perianalem M. Crohn kann unter Nutzen-/Risikoabwägung eine Kombinationstherapie von Infliximab und Thiopurinen gegenüber einer Infliximab-Monotherapie auch zur Remissionserhaltung eingesetzt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens

Empfehlung 3.10 (modifiziert 2020)

Bei einer dualen Immunsuppression mit Azathioprin/6-Mercaptopurin und TNF- α -Antikörpern sollte nach Erreichen einer stabilen Remission wegen der erhöhten Nebenwirkungsrate eine Monotherapie entweder mit Thiopurinen oder mit TNF- α -Antikörpern angestrebt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Empfehlung 3.13 (neu 2020)

Eine generelle Empfehlung zur Dauer einer remissionserhaltenden Therapie mit Immunsuppressiva oder Biologika kann aufgrund fehlender Evidenz nicht gegeben werden.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens

Empfehlung 3.14 (neu 2020)

Bei einer länger bestehenden, stabilen klinischen Remissionsphase unter einer Thiopurin- oder Biologika-Therapie ohne begleitende Steroidmedikation und ohne nachweisbare Entzündungszeichen kann eine Beendigung der immunsuppressiven Therapie erwogen werden.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens

Feuerstein J et al., 2021 [3].

American Gastroenterological Association (AGA)

AGA clinical practice guidelines on the medical management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn's disease;

→ siehe auch das dazugehörige Technical Review [15] und Clinical Decision Support Tool [1]

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline “focuses on drugs and treatment strategies for the management of adult (18 years and older) outpatients with moderate to severe luminal and/or fistulizing (including perianal) CD. Patients with moderate to severe luminal CD are those with moderate to severe disease activity based on the Crohn's Disease Activity Index (CDAI), patients who are corticosteroid-dependent or have corticosteroidrefractory CD, and/or patients with severe endoscopic disease activity (large and/or deep ulcers). Although we intended to address management of fistulizing CD, most of the evidence for fistulizing disease is reported for perianal CD”.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft teilweise zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft teilweise zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu

Recherche/Suchzeitraum:

The search was initially conducted on August 4, 2019. A focused update using PubMed for new randomized controlled trials (RCTs) on PICO of interest was performed on July 31, 2020.

LoE und GoR:

- Certainty of the evidence was assessed using the GRADE framework:
 - ‘High’: We are confident that the true effect lies close to the estimate of the effect.
 - ‘Moderate’: We are moderately confident in the effect estimate. The true effect is likely to be close to the estimate of effect, but there is a possibility that it is substantially different.
 - ‘Low’: Our confidence in the estimate is limited. The true effect may be substantially different from the estimate of effect.
 - ‘Very low’: We have very little confidence in the effect estimate. The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.
 - ‘Evidence gap’: Available evidence is insufficient to determine true effect.

Table 2. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Definitions on Strength of Recommendation and Guide to Interpretation

Strength of recommendation	Wording in the guideline	For the patient	For the clinician
Strong	"The AGA recommends..."	Most individuals in this situation would want the recommended course and only a small proportion would not.	Most individuals should receive the recommended course of action. Formal decision aids are not likely to be needed to help individuals make decisions consistent with their values and preferences.
Conditional	"The AGA suggests..."	The majority of individuals in this situation would want the suggested course, but many would not.	Different choices would be appropriate for different patients. Decision aids may be useful in helping individuals in making decisions consistent with their values and preferences. Clinicians should expect to spend more time with patients when working towards a decision.
No recommendation	"The AGA makes no recommendation..."		The confidence in the effect estimate is so low that any effect estimate is speculative at this time.

Empfehlungen

Recommendation 2A: In adult outpatients with moderate to severe CD who are naïve to biologic drugs, the AGA recommends the use of infliximab, adalimumab, or ustekinumab, over certolizumab pegol for the induction of remission (*Strong recommendation, moderate certainty evidence*) and suggests the use of vedolizumab over certolizumab pegol for the induction of remission. (*Conditional recommendation, low certainty evidence*)

Recommendation 2B. In adult outpatients with moderate to severe CD who never responded to anti-TNFa (primary nonresponse), the AGA recommends the use of ustekinumab (*Strong recommendation, moderate certainty evidence*) and suggests the use of vedolizumab over no treatment for the induction of remission. (*Conditional recommendation, low certainty evidence*)

Recommendation 2C. In adult outpatients with moderate to severe CD who previously responded to infliximab (secondary nonresponse), the AGA recommends the use of adalimumab or ustekinumab (*Strong recommendation, moderate certainty evidence*) and suggests the use of vedolizumab over no treatment for the induction of remission. (*Conditional recommendation, low certainty evidence*)

Comment: If adalimumab was the first-line drug used, there is indirect evidence to suggest the option of using infliximab as a second-line agent.

There were no head-to-head trials comparing the efficacy of different agents for induction and maintenance of remission. Therefore, indirect evidence was derived using network meta-analysis from drug trials with similar study designs and outcomes. Network meta-analysis can help assess comparative efficacy of several interventions and synthesize evidence across a network of RCTs, especially if there is weak (or absent) direct evidence.¹² The analysis included 8 RCTs with a total of 1458 biologic-naïve patients with moderate to severe luminal CD. On network metaanalysis, infliximab was more effective than certolizumab pegol (OR, 4.33; 95% CI, 1.83–10.27) with moderate confidence in estimates (rated down for imprecision) and low confidence in estimates supporting its use over vedolizumab (OR, 2.20; 95% CI, 0.79–6.07) or ustekinumab (OR, 2.14; 95% CI, 0.89–5.15) rated down for imprecision. There was moderate confidence in estimates for the use of ustekinumab (OR, 2.02; 95% CI, 1.09–3.75) or adalimumab (OR, 2.97; 95% CI, 1.16–6.70) over certolizumab pegol with low confidence in estimates (rated down for very serious imprecision). There was low confidence in the estimates for the use of vedolizumab over certolizumab pegol (OR 1.97; 95% CI, 0.88–4.41). There was no significant difference in the efficacy of adalimumab, ustekinumab, or vedolizumab as a first-line agent (very low certainty evidence). [...]

In patients with prior TNF α antagonist exposure, 6 RCTs with 1606 patients were included in this part of the network meta-analysis. Three studies were performed exclusively in those with prior TNF α antagonist exposure (1 trial adalimumab and 2 trials of ustekinumab), 2 subgroup analyses of phase 2 trials (1 for adalimumab and 1 for vedolizumab), 1 trial of vedolizumab (GEMINI-II) in which 75% of patients had prior TNF α antagonist exposure, and 1 trial of adalimumab (GAIN) that only included patients with prior response or intolerance to infliximab. On network metaanalysis, ustekinumab was superior to placebo (OR, 2.58; 95% CI, 1.50–4.44) with moderate certainty evidence rating down for imprecision. Using adalimumab in patients with prior intolerance or secondary nonresponse to infliximab (OR, 3.57; 95% CI, 1.66–7.65) was moderate certainty evidence rating down for imprecision. Vedolizumab (OR, 1.53; 95% CI, 0.77–3.06) was supported by low certainty evidence rating down for very serious imprecision related to the very wide CIs and crossing unity). [...]

Recommendation 4. In adult outpatients with moderate to severe CD, the AGA recommends the use of biologic drug monotherapy over thiopurine monotherapy for the induction of remission. (*Strong recommendation moderate certainty of evidence*)

The Panel recommends the use of biologic drug monotherapy over thiopurine monotherapy for induction of remission. A separate recommendation for maintenance of remission was not provided because corticosteroid-sparing drugs that are started for induction of remission are typically continued for maintenance of remission. The SONIC (Study of Biologic and Immunomodulator Naïve Patients in Crohn's Disease) study design was a 3-arm RCT including biologic and immunomodulator-naïve patients comparing infliximab vs azathioprine vs infliximab b azathioprine.¹⁴ Infliximab was more effective than azathioprine for induction of clinical remission (RR, 0.79; 95% CI, 0.67–0.94) and endoscopic remission (65 of 93 vs 91 of 109; $P < .01$). The certainty of evidence was moderate, rating down for imprecision due to low OIS. Data on other biologics compared with thiopurines for induction of remission were lacking. However, given the overall efficacy of other biologics compared with placebo, and thiopurines failing to show efficacy compared with placebo for induction of remission, indirect evidence suggests that other biologics would also be more effective than thiopurines for induction of remission. Similarly, no RCTs compared biologic monotherapy with methotrexate monotherapy and data are therefore lacking.

Recommendation 5A. In adult outpatients with moderate to severe CD who are naïve to biologics and immunomodulators, the AGA suggests the use of infliximab in combination with thiopurines for the induction and maintenance of remission over infliximab monotherapy. (*Conditional recommendation, moderate certainty evidence*)

Comment: Based on indirect evidence, combination infliximab with methotrexate may be more effective over infliximab monotherapy.

Recommendation 5B. In adult outpatients with moderate to severe CD who are naïve to biologics and immunomodulators, the AGA suggests the use of adalimumab in combination with thiopurines for the induction and maintenance of remission over adalimumab monotherapy. (*Conditional recommendation, very low certainty evidence*)

Comment: Based on indirect evidence, combination adalimumab with methotrexate may be more effective over adalimumab monotherapy.

Two trials compared infliximab with a thiopurine to infliximab monotherapy. Combination therapy was more effective for induction of remission (RR, 0.77; 95% CI, 0.64–0.92). Although there were no direct maintenance trials, both of these studies included follow-up of patients with active disease up to 50 of 52 weeks with combination therapy showing greater efficacy than infliximab monotherapy for maintenance of remission (RR, 0.74; 95% CI, 0.60–0.90). The certainty of evidence for induction of remission was moderate, rating down for imprecision, given the low OIS. Maintenance of remission certainty of evidence was low. This was rated down for indirectness (entering the maintenance with active disease and not specifically quiescent disease) and imprecision due to the low OIS.

Combination therapy using infliximab and methotrexate vs infliximab monotherapy was compared in 1 RCT with 126 patients. There was no difference in achieving corticosteroid-free remission at week 14 (RR, 1.07; 95% CI, 0.57–2.03) and at week 50 there was no difference in failure to maintain corticosteroid-free clinical remission (RR, 1.18; 95% CI, 0.68–2.03). The certainty of evidence for induction and maintenance of remission using infliximab with methotrexate was rated low due to very serious imprecision.

A single open-label RCT (DIAMOND study group) compared adalimumab and azathioprine to adalimumab monotherapy for 52 weeks. There was no difference between the 2 groups for induction of remission (RR, 1.31; 95% CI, 0.80–2.14) or maintenance of remission (RR, 1.13; 95% CI, 0.72–1.78).¹⁵ However, combination therapy was associated with higher rates of endoscopic remission at week 26 compared with adalimumab monotherapy (48 of 57 [84.2%] vs 37 of 58 [63.2%]; P = .02). The certainty of evidence was very low, rating down for risk of bias (unblinded study with high rates of drug discontinuations due to treatment intolerance), indirectness of outcomes, and imprecision from the low OIS.

Importantly, use of combination therapy may be even more important in the subset of patients who have developed secondary nonresponse to TNF α antagonists. Roblin et al¹⁶ noted that combination therapy resulted in improved outcomes without clinical failure or unfavorable pharmacokinetics at 24 months, with improvements of 77%–78% for TNF α antagonists with a thiopurine compared with 22% with TNF α antagonists monotherapy (P < .001).

There were no RCTs to provide data on combination therapy using vedolizumab or ustekinumab with a thiopurine or methotrexate. [...]

Recommendation 7. In adult outpatients with moderate to severe CD, the AGA suggests early introduction with a biologic with or without an immunomodulator rather than delaying their use until after failure of 5-aminosalicylates and/or corticosteroids. (*Conditional recommendation, low certainty evidence*)

The evidence informing this recommendation was based on several RCTs. D’haens et al²⁰ randomized patients to early combination therapy with an immunosuppressant and infliximab compared with conventional step therapy in which patients were first given corticosteroids followed by azathioprine and infliximab. At 52 weeks, 61.5% of patients in the early combined immunosuppression group were in corticosteroid- and surgery-free remission compared with 42.2% in the step-up therapy arm (RR for failure to achieve remission, 0.67; 95% CI, 0.46–0.97). A long-term extension arm of this trial to 8 years suggested lower rates of clinical relapse, and

corticosteroid use in the patients randomized to early combination therapy. The certainty of the evidence was low due to risk of bias (open label trial) and imprecision (low OIS).

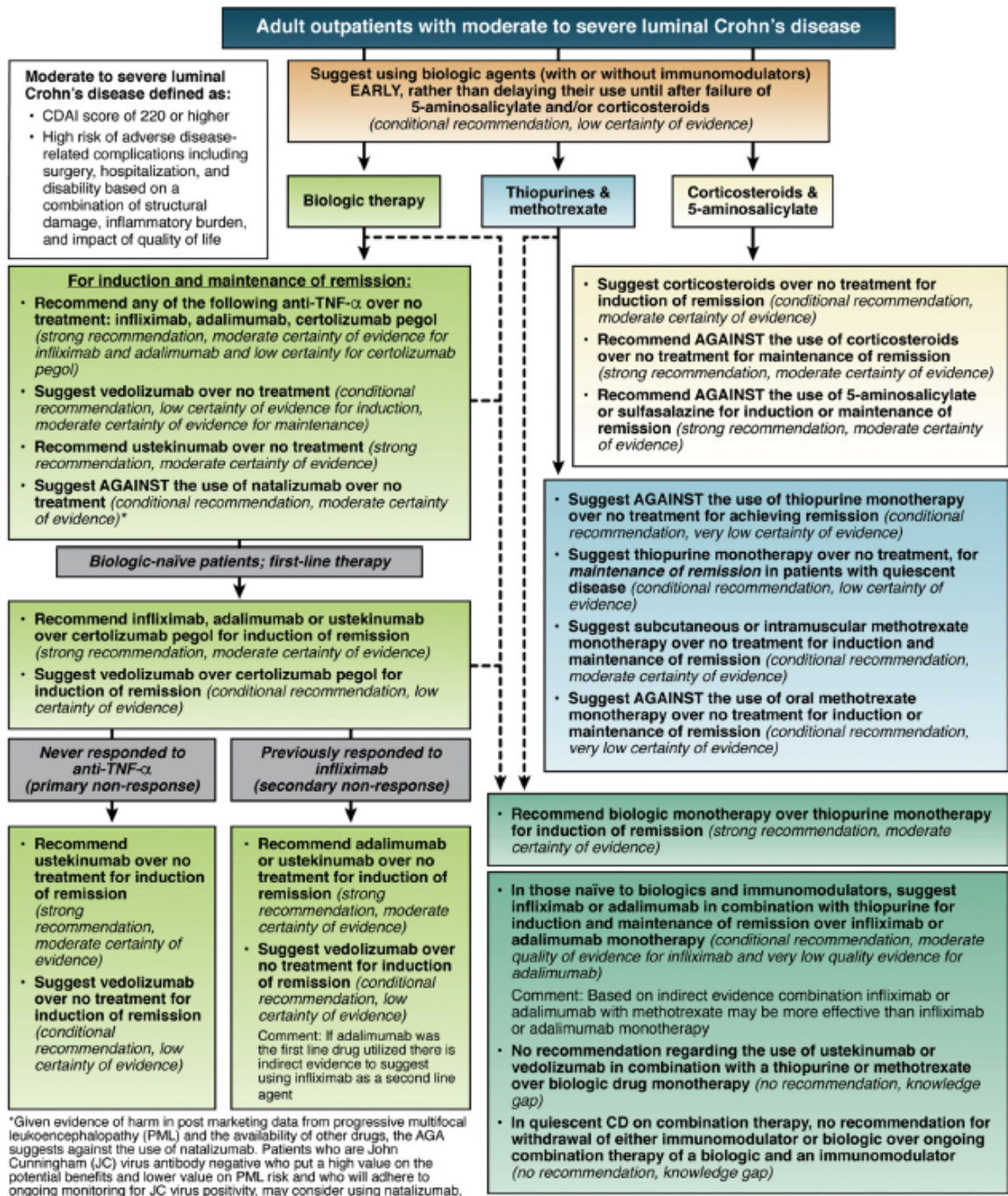
The REACT (Randomised Evaluation of an Algorithm for Crohn's Treatment) study was an open-label cluster randomized trial that compared an algorithmic approach of early combination therapy with an immunomodulator and biologic drug or conventional management of CD in 1982 patients.²¹ At 12 months, there was no significant difference in rates of corticosteroid-free remission (66% early combination therapy vs 62% in usual care). However, at 24 months, patients in the early combination therapy arm had lower rates of major adverse disease-related complications compared with conventional management (hazard ratio, 0.73; 95% CI, 0.62–0.86).

Data for early use of thiopurines alone was evaluated by Cosnes et al²² in an RCT of 122 patients in which patients were randomized to early azathioprine (within 6 months of CD diagnosis) vs conventional management in which azathioprine was only used in cases of corticosteroid dependency, in those not responding to corticosteroids, or those with perianal disease.²² During a 3-year follow-up, no significant differences were observed in the risk of corticosteroid-requiring flare (58 of 65 [89%] vs 61 of 67 [91%]; P = .73), hospitalization (22 of 65 [34%] vs 26 of 67 [39%]; P = .74), or CD-related surgery (5 of 65 [8%] vs 4 of 67 [6%]; P = .68). Evidence was rated low due to risk of bias (open-label trial) and imprecision (very wide CI).

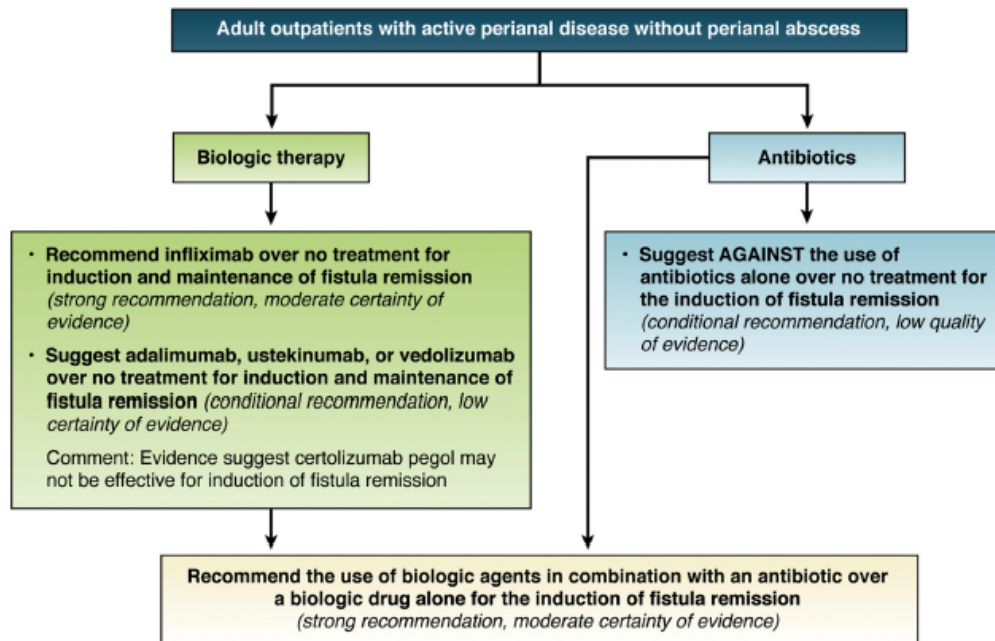
Data for 5-aminosalicylates indicate that these drugs are not effective for the management of moderate to severe CD (see question 9 below). [...]

Medical Management of Adult Outpatients With Moderate to Severe Luminal Crohn's Disease

Clinical Decision Support Tool



Medical Management of Adult Outpatients With Moderate to Severe Fistulizing Crohn's Disease Clinical Decision Support Tool



Referenzen:

9. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2017;153:827–834.
12. Cipriani A, Higgins JP, Geddes JR, et al. Conceptual and technical challenges in network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:130–137.
13. Oren R, Moshkowitz M, Odes S, et al. Methotrexate in chronic active Crohn's disease: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2203–2209.
14. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383–1395.
15. Hisamatsu T, Kato S, Kunisaki R, et al. Withdrawal of thiopurines in Crohn's disease treated with scheduled adalimumab maintenance: a prospective randomized clinical trial (DIAMOND2). *J Gastroenterol* 2019;54:860–870.
16. Roblin X, Williet N, Boschetti G, et al. Addition of azathioprine to the switch of anti-TNF in patients with IBD in clinical relapse with undetectable anti-TNF trough levels and antidrug antibodies: a prospective randomized trial. *Gut* 2020;69:1206–1212.
17. Khan N, Abbas AM, Lichtenstein GR, et al. Risk of lymphoma in patients with ulcerative colitis treated with thiopurines: a nationwide retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2013;145:1007–1015.e3.

ECCO Guideline/Consensus Paper, 2020 [16].

European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)

ECCO Guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment.

Zielsetzung/Fragestellung

The European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO] produces and regularly updates several guidelines aimed at providing evidence-based guidance on critical aspects of IBD care to all health care professionals who manage patients with IBD. [...]

Therefore ECCO reviewed the available high-quality evidence on the medical management of CD and developed evidence-based recommendations on the medical treatment of adult patients with CD. These guidelines do not cover specific situations, such as postoperative

management of adult patients with CD, which was already covered in the latest ECCO Guidelines on Crohn's disease.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft teilweise zu

Recherche/Suchzeitraum:

- up to July 2018

LoE/ quality of evidence:

- The quality of evidence was classified into the following four categories in accordance with the GRADE approach: 'high' [meaning that further research is unlikely to change our confidence in the effect estimates], 'moderate' [further research may change our confidence in the effect estimates], 'low' [further research likely to change our confidence in the effect estimates], and 'very low' [meaning that any estimate of effect is very uncertain]. For each PICO question, the quality of evidence was equal to the lowest quality of evidence among those outcomes graded as 'critical'.

GoR

The strength of each recommendation was graded as either 'strong' [meaning the desirable effects of an intervention clearly outweigh the undesirable effects, or vice versa] or as 'weak' [meaning the balance is less certain], considering also the quality of evidence, values or preferences, and resource use.

Empfehlungen

4. Medical management of Crohn's disease

Section 1 – Induction of Remission

Moderate-to-severe disease – monoclonal antibodies

Recommendation 1.5. ECCO CD Treatment GL [2019]

We recommend the use of TNF inhibitors [infliximab, adalimumab, and certolizumab pegol] to induce remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease who have not responded to conventional therapy [strong recommendation, moderate-quality evidence].

[...] Data on anti-TNF agents versus placebo [infliximab, adalimumab, and certolizumab pegol] from several meta-analyses of RCTs 62–64 support their efficacy for induction of clinical remission [RR: 1.6; 95% CI: 1.17–2.36] and clinical response [RR: 1.43; 95% CI: 1.17–1.73] [Supplementary Material, SoF Table 8, available as Supplementary data at ECCO-JCC online] in patients who did not achieve adequate response or were intolerant to corticosteroids and/ or immunosuppressants. Limited endoscopic data were available for the induction period; two studies showed a non-significant trend towards enhanced mucosal healing [RR: 3.25; 95% CI: 0.53–19.8].^{65,66} However, the evidence was downgraded due to imprecision. Data on clinical remission were highly heterogeneous [I² = 63%], and data on endoscopic improvement were affected by high imprecision due to the low number of patients included in the meta-analysis [n = 35]. Data on patient-reported

outcomes [PRO] response and remission, biochemical and radiological improvement, and quality of life are insufficient. There was no difference in terms of AEs [RR: 0.99; 95% CI: 0.90–1.08].

The choice of anti-TNF agent depends on patient preference, availability, cost, and accessibility. However, in a 2015 network meta-analysis, pairwise comparison revealed that infliximab with AZA [OR: 3.1; 95% CI: 1.4–7.7] and adalimumab monotherapy [OR: 2.1; 95% CI: 1–4.6] were superior to certolizumab pegol for induction of remission.⁶⁷

The timing of introduction of biologic agents is a matter of debate. It has been suggested that patients presenting with poor prognostic factors [e.g. fistulising perianal disease, extensive disease, deep ulcerations, complicated phenotype] would benefit from the early introduction of anti-TNF to achieve a reduced risk of surgery, hospitalisation, or development of disease-related complications.¹⁵ Furthermore, anti-TNF agents might be more effective if introduced earlier [in the first 2 years] in disease course,^{68–72} although these results are based on post-hoc analyses from clinical trials.

Recommendation 1.6. ECCO CD Treatment GL [2019]

We suggest against the combination of adalimumab and thiopurines over adalimumab alone to achieve clinical remission and response [weak recommendation, moderate quality evidence].

Only one RCT [the DIAMOND trial]⁷³ studied the use of combination therapy of adalimumab with thiopurine as compared with adalimumab monotherapy for the induction of clinical remission in patients naïve to both therapies [Supplementary Material, SoF Table 9, available as Supplementary data at ECCO-JCC online]. In this trial, combination therapy was not superior to adalimumab monotherapy for inducing clinical remission [RR: 0.95; 95% CI: 0.78–1.15]. However, combination therapy was associated with endoscopic improvement at Week 26 [RR: 1.32; 95% CI: 1.06–1.65], although this benefit was lost at the end of 1 year. There was no increase in AEs leading to discontinuation associated with combination therapy [RR: 1.03; 95% CI: 0.60–1.78]. Of note, the dose of AZA used in this trial was lower than the usual dose used in CD patients [25–100 mg/day instead of 2–2.5 mg/kg/day].

Recommendation 1.7. ECCO CD Treatment GL [2019]

We recommend combination therapy with a thiopurine when starting infliximab to induce remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease, who have had an inadequate response to conventional therapy [strong recommendation, moderate-quality evidence].

The SONIC [Study Of Biologic and Immunomodulator Naïve Patients In Crohn's Disease] RCT⁷⁰ compared the efficacy of infliximab combined with AZA over infliximab monotherapy in patients naïve to both therapies, who failed to respond to steroids or 5-ASA [Supplementary Material, SoF Table 10, available as Supplementary data at ECCO-JCC online]. Combination therapy resulted in higher rates of clinical remission at Week 26 as compared with infliximab monotherapy [RR: 1.64; 95% CI: 1.07–2.53]. Combination therapy was also more likely to result in mucosal healing at this timepoint [RR: 1.82; 95% CI: 1.01–3.26]. There was no difference in AEs for those receiving combination therapy. Rather, there were significantly lower rates of serious AEs in those receiving combination therapy [RR: 0.56; 95% CI: 0.32–0.97].

A commonly encountered scenario in clinical practice is patients who have failed or have had an inadequate response to thiopurines and in whom anti-TNF therapy is planned. No RCT has directly compared whether in such cases thiopurine maintenance in combination with the anti-TNF would carry additional benefits in terms of efficacy. A post-hoc analysis of RCTs has shown no added benefit of the continued use of immunomodulator therapy after starting anti-TNF therapy in this setting.⁷⁴ However, immunogenicity should be considered and, in the absence of direct evidence, an individualized approach should be considered.⁷⁴

Recommendation 1.8. ECCO CD Treatment GL [2019]

We recommend ustekinumab for induction of remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease with inadequate response to conventional therapy and/or to anti-TNF therapy [strong recommendation, high-quality evidence].

[...] One systematic review and metaanalysis pooled the results from RCTs in which ustekinumab was compared with placebo for induction of remission in patients with moderate-to-severe active luminal CD⁷⁷[Supplementary Material, SoF Table 11, available as Supplementary data at ECCO-JCC online]. Four trials^{76,78–80} involving 1947 patients treated with different ustekinumab intravenous doses or equivalent placebo reported induction of clinical response and induction of clinical remission at Week 6. Data were extracted and a meta-analysis was performed, yielding an RR of obtaining clinical response of 1.56 [95% CI: 1.38–1.77] versus placebo [Supplementary Figure 13, available as Supplementary data at ECCO-JCC online]. The quality of evidence was high. The RR of obtaining clinical remission was 1.76 [95% CI: 1.40–2.22] [Supplementary Figure 14, available as Supplementary data at ECCO-JCC online]. The quality of evidence was high. An endoscopic substudy involving 252 CD patients revealed that 47.7% of patients receiving ustekinumab achieved endoscopic improvement at 8 weeks as compared with 29.9% of those receiving placebo [RR: 1.60; 95% CI: 1.13–2.26]. The quality of evidence was moderate. Four trials^{76,78–80} reported on AEs [2024 patients] or serious AEs [1947 patients] after induction. The pooled RR of any AEs was not significantly different between ustekinumab and placebo [62.0% vs 63.9%; RR: 0.96; 95% CI: 0.90–1.03] [Supplementary Figure 15, available as Supplementary data at ECCO-JCC online]. Similarly, the pooled RR of any serious AEs was not significantly different between ustekinumab and placebo [5.2% vs 6.4%; RR: 0.79; 95% CI: 0.54–1.15] [Supplementary Figure 16, available as Supplementary data at ECCO-JCC online]; the quality of evidence was high. The rate of antibody drug formation seems to be low [under 5%].⁸¹

Recommendation 1.9. ECCO CD Treatment GL [2019]

We recommend vedolizumab for induction of response and remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease with inadequate response to conventional therapy and/or to anti-TNF therapy [strong recommendation, moderate-quality evidence].

[...] Patients who do not achieve response at Week 6 can benefit from an additional administration at Week 10.⁸³ Three randomised trials involving 969 patients treated with vedolizumab or placebo reported on induction of clinical response, induction of clinical remission, and serious AEs in adult patients with moderate-to-severe active CD^{82,84,85}[Supplementary Material, SoF Table 12, available as Supplementary data at ECCO-JCC online]. Patients in these studies were followed up for 6 to 10 weeks. Clinical remission was more common in patients receiving vedolizumab compared with placebo [RR: 2.01; 95% CI: 1.50–2.71] [Supplementary Figure 17, available as Supplementary data at ECCO-JCC online]. Likewise, clinical response was also more common in patients receiving vedolizumab compared with placebo [40.8% vs 25.7%; RR: 1.55; 95% CI: 1.14–2.11] [Supplementary Figure 18, available as Supplementary data at ECCO-JCC online]. The quality of evidence for these outcomes was high. Rates of serious AEs with vedolizumab were not significantly different with placebo [RR: 0.94; 95% CI: 0.61–1.45] [Supplementary Figure 19, available as Supplementary data at ECCO-JCC online]. The quality of evidence for this outcome was moderate due to serious imprecision arising from sparse data.

Recommendation 1.10. ECCO CD Treatment GL [2019]

We equally suggest the use of either ustekinumab or vedolizumab for the treatment of moderate-to-severe active luminal Crohn's disease in patients who have previously failed anti-TNF therapy [weak recommendation, very low-quality evidence].

One systematic review and meta-analysis performed an indirect comparison of ustekinumab and vedolizumab for induction of remission in patients with moderate-to-severe active luminal CD who were non-responsive or intolerant to previous anti-TNF agents.⁸⁶

Four trials^{76,79,82,85} involving a total of 1249 patients treated with ustekinumab or vedolizumab reported on induction of clinical response and clinical remission [Supplementary Material, SoF Table 13, available as Supplementary data at ECCO-JCC online]. The pooled RR of clinical response [35.8% vs 33.1%; RR:1.14; 95% CI: 0.65–1.99] and clinical remission [16.3% vs. 13.3%; RR: 1.16; 95% CI: 0.54–2.48] were not significantly different between ustekinumab and vedolizumab, but the quality of evidence was very low for both outcomes.

Four trials^{76,79,82,85} involving a total of 1541 patients treated with ustekinumab or vedolizumab reported on AEs or serious AEs after induction. The pooled RR of any AEs was not significantly different between ustekinumab and vedolizumab [64.2% vs 56.2%; RR: 1.00; 95% CI: 0.82–1.23]. Finally, the pooled RR of any serious AEs was not significantly different between ustekinumab and vedolizumab [7.1% vs 7.7%; RR: 0.95; 95% CI: 0.43–2.12]; the quality of evidence was very low. However, surgery should always be considered as an option in refractory patients.

Referenzen:

15. Khanna R, Bressler B, Levesque BG, et al.; REACT Study Investigators. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease [REACT]: a cluster randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:1825–34.

62. Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1349–62.

63. Cholapranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:1291–302.

64. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:644–59, quiz 60.

65. Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, et al. Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2006;63:433–42; quiz 464.

66. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, et al.; EXTEND Investigators. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology* 2012;142:1102–11.e2.

67. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology* 2015;148:344–54.e5; quiz e14–5.

68. Colombel JF, Reinisch W, Mantzaris GJ, et al. Randomised clinical trial: deep remission in biologic and immunomodulator naïve patients with Crohn's disease a SONIC post hoc analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:734–46.

69. Colombel JF, Sandborn WJ, Allez M, et al. Association between plasma concentrations of certolizumab pegol and endoscopic outcomes of patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:423–31. e1.

70. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al.; SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383–95.

71. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52–65.

72. Schreiber S, Reinisch W, Colombel JF, et al. Subgroup analysis of the placebo-controlled CHARM trial: increased remission rates through 3 years for adalimumab-treated patients with early Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:213–21.

73. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, et al.; DIAMOND study group. Adalimumab monotherapy and a combination with azathioprine for Crohn's disease: a prospective, randomized trial. *J Crohns Colitis* 2016;10:1259–66.

74. Jones JL, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, et al. Effects of concomitant immunomodulator therapy on efficacy and safety of anti-tumor necrosis factor therapy for Crohn's disease: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:2233–40.e1–2; quiz e177–8.

75. European Medicine Agency. Stelara Ustekinumab. 2009. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-productinformation_en.pdf Accessed Sep 16, 2019.

76. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, et al.; CERTIFI Study Group. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012;367:1519–28.

77. MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R, Timmer A. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11:CD007572.

78. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, et al.; Ustekinumab Crohn's Disease Study Group. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin- 12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008;135:1130–41.
79. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al.; UNITI–IM–UNITI Study Group. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2016;375:1946–60.
80. Rutgeerts P, Gasink C, Chan D, et al. Efficacy of Ustekinumab for inducing endoscopic healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2018;155:1045–58.
81. Hanauer SB, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. IM-UNITI: 3 year efficacy, safety, and immunogenicity of ustekinumab treatment of Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2020;14:23–32.
82. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al.; GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369:711–21.
83. European Medicine Agency. Entyvio Summary of Product Characteristics. 2014. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_en.pdf Accessed Sep 16, 2019.
84. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1370–7.
85. Sands B, Feagan B, Rutgeerts P, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014;3;618–27.e3.
86. Kawalec P, Moćko P. An indirect comparison of ustekinumab and vedolizumab in the therapy of TNF-failure Crohn's disease patients. *J Comp Eff Res* 2018;7:101–11.

Panaccione R et al., 2019 [13].

Canadian Association of Gastroenterology clinical practice guideline for the management of luminal Crohn's disease

Zielsetzung/Fragestellung

The purpose of these consensus statements is to review the literature relating to the medical management of luminal CD and to develop specific statements regarding the various therapies available for ambulatory patients with mild to severe active disease. Furthermore, we offer practical guidance for the practicing clinician given the evidence.

Methodik

At the time the literature searches were conducted [...] the most recent clinical practice guideline on the treatment of CD was the second European evidence-based consensus from the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), which incorporated data published until 2008. [...] However, there are differences between the present consensus guidelines and the ECCO consensus with respect to the methods for grading the level of evidence, the conclusions reached, the recommendations made, and the presentation of the discussions. As such, both guidelines are likely to be relevant to clinicians and their patients when managing CD.

Grundlage der Leitlinie:

- Repräsentatives Gremium: trifft zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft nicht zu

Recherche/Suchzeitraum:

- systematic search through April 2016, focused (non-systematic) searches up to September 2016

LoE und GoR:

- certainty of the evidence was assessed using GRADE
- A statement was accepted if >75% of participants voted 4 (agree) or 5 (strongly agree) on a scale of 1–5 (with 1, 2, and 3 indicating disagree strongly, disagree, and uncertain, respectively).
- A level of agreement of ≥75% of participants was needed to classify a statement as **“strong” (we recommend)**; if this threshold was not met, the statement defaulted to **“conditional” (we suggest)**.
 - As per the GRADE method, a strong recommendation is indicative of a more broadly applicable statement (“most patients should receive the recommended course of action”), whereas a conditional recommendation suggests that clinicians should “...recognize that different choices will be appropriate for different patients and that they must help each patient to arrive at a management decision consistent with her or his values and preferences”.

Sonstige methodische Hinweise

- The consensus group defined **“corticosteroid resistance”** as a lack of a symptomatic response despite a course of oral prednisone of 40–60 mg/day (or equivalent) for a minimum of 14 days. “Corticosteroid dependence” was defined as the inability to withdraw oral corticosteroid therapy (within 3 months of initiation) without recurrence of symptoms, a symptomatic relapse within 3 months of discontinuing corticosteroid therapy, or the need for more than 1 course of corticosteroid therapy within 1 year.
- Obwohl die Figure 2 (siehe unten) im obersten Kasten mit „mild to moderate Crohn’s disease“ beginnt, trägt die Abbildung den Titel „Consensus guided algorithm for management of moderate to severe active CD“. Der dargestellte Algorithmus entspricht ebenfalls den Empfehlungen für die Behandlung eines moderaten bis schweren aktiven Morbus Crohn, sodass hier davon ausgegangen wird, dass es sich um einen Fehler in der Beschriftung des Kastens handelt.

Empfehlungen

Immunosuppressants

Statement 17. In patients with moderate to severe corticosteroid-dependent/resistant CD, we suggest parenteral methotrexate to induce complete remission.
 GRADE: Conditional recommendation, very low-quality evidence.
 Vote: strongly agree, 10%; agree, 65%; uncertain, 10%; disagree, 15%.

Evidence for the efficacy of methotrexate for the induction of symptomatic remission comes from 2 systematic reviews; 1 included 2 trials⁹¹ and the other 3 trials.¹⁰² Only 2 trials were pooled, 1 negative trial using oral methotrexate¹⁰³ and 1 positive trial using intramuscular methotrexate,¹⁰⁴ and the resulting RR expressed as the risk of having ongoing active disease was not statistically significant (RR, 0.82; 95% CI, 0.65–1.03).⁹¹ However, the trial assessing the intramuscular formulation in corticosteroid-dependent patients demonstrated a significant benefit in favor of methotrexate over placebo, with symptomatic remission being achieved by 39% of patients with methotrexate, as compared with 19% with placebo (RR, 1.95; 95% CI, 1.09–3.48; P =.025). In

addition, methotrexate therapy was associated with a significant steroid-sparing effect compared with placebo ($P = .026$).¹⁰⁴

A review of RCTs of methotrexate therapy versus active comparators reported that methotrexate was as effective as azathioprine or 6-mercaptopurine and more effective than 5-ASA for induction therapy.¹⁰²

Most of the trials assessing the efficacy of methotrexate have included relatively small numbers of patients and may have lacked power to show a benefit of this therapy.¹⁰²

Statement 19. *We suggest that patients with CD receiving thiopurine or methotrexate who do not achieve corticosteroid-free remission within 12–16 weeks should have therapy modified.*

GRADE: Conditional recommendation, very low-quality evidence.

Vote: strongly agree, 40%; agree, 55%; uncertain, 5%.

In the meta-analysis of RCTs of thiopurines for induction therapy, patients evaluated at 17 weeks or later were significantly more likely to be in remission than those taking placebo (RR, 1.59; 95% CI, 1.05–2.41), whereas those evaluated before 17 weeks were not.⁹²

In the methotrexate induction RCT, there were significant differences in disease activity scores between methotrexate and placebo from week 6 through the 16-week study. Corticosteroid use was significantly lower in the methotrexate group by week 4 in high-dose patients and by week 12 in those taking lower prednisone doses.¹⁰⁴

Anti-TNF biologics

Statement 20. *In patients with moderate to severe luminal CD with risk factors of poor prognosis, we recommend anti-TNF therapy (infliximab, adalimumab) as first-line therapy to induce complete remission.*

GRADE: Strong recommendation, moderate-quality evidence.

Vote: strongly agree, 60%; agree, 40%.

Statement 21. *In patients with moderate to severe CD who fail to achieve complete remission with any of corticosteroids, thiopurines, or methotrexate, we recommend anti-TNF therapy (infliximab, adalimumab) to induce complete remission.*

GRADE: Strong recommendation, high-quality evidence.

Vote: strongly agree, 80%; agree, 20%.

Anti-TNF therapies have been extensively evaluated in RCTs and systematic reviews.^{110–112} One meta-analysis included 10 trials evaluating the anti-TNF therapy alone or with concomitant therapies.¹¹⁰ Using the outcome of failure to achieve symptomatic remission, anti-TNF therapy was significantly more effective than placebo (RR, 0.87; 95% CI, 0.80–0.94; $P = .0004$) (Figure 3). Positive results were reported with infliximab and adalimumab but not with certolizumab pegol.¹¹⁰ When certolizumab pegol was removed from the analysis, the benefits of anti-TNF therapy were more robust (RR, 0.82; 95% CI, 0.73–0.91). The NMA also found significantly greater odds of induction of remission with infliximab (OR, 2.8; 95% CrI, 1.4–7.2) and adalimumab (OR, 2.9; 95% CrI, 1.6–5.5) but not certolizumab pegol (OR, 1.4; 95% CrI, 0.95–2.0) compared with placebo.¹¹¹

In most of the studies, patients had previously received other treatments; therefore, the quality of evidence for statement 20 (first-line anti-TNF therapy) was downgraded for indirectness of the patient population (treatment-naïve patients with risk factors for poor prognosis).

Statement 22. In patients with active CD, when starting anti-TNF therapy, we suggest it be combined with a thiopurine over monotherapy to induce complete remission.

GRADE: Conditional recommendation, low-quality evidence.

Vote: strongly agree, 45%; agree, 50%; uncertain, 5%.

Statement 23. In patients with active CD, when starting anti-TNF therapy, we suggest it be combined with a thiopurine or methotrexate over monotherapy to improve pharmacokinetic parameters.

GRADE: Conditional recommendation, low-quality evidence for infliximab, very low-quality evidence for adalimumab.

Vote: strongly agree, 35%; agree, 55%; uncertain, 5%; disagree, 5%.

Evidence for the efficacy of combination therapy with an anti-TNF therapy plus a thiopurine (infliximab plus azathioprine) is available from 2 meta-analyses.^{111,125} In 1 analysis, the combination of infliximab plus azathioprine was more effective than either therapy alone,¹²⁵ whereas in the other the combination was more effective than placebo or azathioprine alone but not more effective than infliximab alone.¹¹¹ However, the SONIC trial is the only RCT directly comparing these 3 strategies.¹¹⁵ At 26 weeks, combination therapy was more effective in inducing corticosteroid-free symptomatic remission (56.8%) compared with either infliximab (44.4%) or azathioprine (30.0%) monotherapies ($P < .001$ vs azathioprine and $P = .02$ vs infliximab; OR vs infliximab, 1.65; 95% CI, 1.07–2.54). Significantly higher rates of mucosal healing were also seen.¹¹⁵ Patients who received combination therapy were less likely to develop anti-TNF antibodies (0.9% vs 14.6%) and had higher median serum infliximab trough levels (3.5 mg/mL vs 1.6 mg/mL; $P < .001$).¹¹⁵

Evidence for the efficacy of the combination of adalimumab plus azathioprine is available from a metaanalysis of observational data from RCTs and cohort studies.¹²⁶ Adalimumab alone was inferior to combination therapy (OR, 0.78; 95% CI, 0.64–0.96; $P = .02$) for induction of symptomatic remission. However, a more recent pooled analysis of data from 4 RCTs published outside of the search window for these guidelines found no advantage with the combination of adalimumab plus an immunosuppressant over adalimumab alone.¹²⁷ An open-label, randomized study in patients who had not previously received immunosuppressants or biologics found no difference in symptomatic remission rates between the combination of adalimumab plus azathioprine (68.1%) and adalimumab monotherapy (71.8%; $P = .63$).¹²⁸ However, the rate of endoscopic improvement was significantly higher with combination therapy at 6 months (84.2% vs 63.8%; $P = .019$) but not 12 months (79.6% vs 69.8%; $P = .36$).¹²⁸

One RCT, the COMMIT study, compared the efficacy of combination therapy with an anti-TNF (infliximab) plus methotrexate to infliximab alone and found no difference in rates of symptomatic remission between the 2 treatment groups (HR, 1.16; 95% CI, 0.62–2.17;

$P = .63$).¹²⁹ There appeared to be a pharmacokinetic advantage, with patients receiving combination infliximab plus methotrexate being less likely to develop antibodies to infliximab (4% vs 20%; $P = .01$) than those who received infliximab alone. In addition, there was a trend to higher median serum trough infliximab concentrations in patients who received combination therapy (6.35 vs 3.75 mg/mL; $P = .08$).¹²⁹

Statement 26. In patients with CD who have a suboptimal response to anti-TNF induction therapy, we suggest dose intensification to achieve complete remission.

GRADE: Conditional recommendation, very low-quality evidence.

Vote: strongly agree, 10%; agree, 75%; uncertain, 15%.

Statement 27. In patients with CD who lose response to anti-TNF maintenance therapy, we suggest dose optimization to recapture complete remission.

GRADE: Conditional recommendation, very low-quality evidence.

Vote: strongly agree, 35%; agree, 55%; uncertain, 10%.

Data on the efficacy of dose intensification in patients who did not respond to anti-TNF induction therapy (primary non-response, statement 26) and those who had an initial response (secondary loss of response, statement 27) are available from 2 systematic reviews of case series.^{136,137} In a meta-analysis of 23 studies, the annual rate of non-response or loss of response was about 21% in the pooled data for patients who did or did not respond to adalimumab induction therapy.¹³⁶ Of those who underwent dose intensification for whom data were available, 71% achieved a symptomatic response and 40% symptomatic remission. Subgroup analysis revealed that about 20% of patients who had initially responded subsequently lost response annually, and among those for whom data were available, about 25% underwent dose intensification annually. Efficacy in this subgroup was not reported.¹³⁶

A review of 16 studies calculated the annual incidence of loss of response to infliximab to be 13%.¹³⁷ In the studies included in this review, rates of response to dose intensification were 54%–90%, with 1 study reporting that 31% achieved symptomatic remission.

Statement 29. We suggest against switching between anti-TNF therapies in patients who are doing well on anti-TNF therapy.

GRADE: Conditional recommendation, low-quality evidence.

Vote: strongly agree, 55%; agree, 45%.

The open-label, randomized SWITCH trial demonstrated that elective switching from one anti-TNF therapy to another was associated with a loss of tolerance and loss of efficacy within 1 year.¹⁴¹ Although the study was small and open-label, it did demonstrate a strong effect. Among patients with CD controlled on infliximab, 16% of those randomized to stay on infliximab compared with 47% switched to adalimumab required dose optimization or interruption of treatment ($P = .006$). Among the patients who interrupted adalimumab treatment, most were for loss of tolerance. A meta-analysis of observational studies found the rates of clinical remission were higher when the reason for switching was intolerance (61%) rather than secondary (45%) or primary failure (30%).¹⁴²

Non-anti TNF biologics

Statement 30. In patients with moderate to severe CD who fail to achieve complete remission with any of corticosteroids, thiopurines, methotrexate, or anti-TNF therapy, we recommend vedolizumab to induce complete remission.

GRADE: Strong recommendation, moderate-quality evidence.

Vote: strongly agree, 60%; agree, 40%.

Evidence for the efficacy of vedolizumab for the induction of remission in CD is available from systematic reviews^{143,144} and an NMA.¹¹¹ Meta-analysis of 3 RCTs (Feagan et al,¹⁴⁵ GEMINI 2,¹⁴⁶ and GEMINI 3¹⁴⁷) found that vedolizumab was significantly more effective than placebo in the overall patient population (OR, 1.93; 95% CI, 1.33–2.81; $P = .0006$).¹¹¹ Among patients who were anti-TNF-naïve (see statement 31 for patients who have been previously treated with anti-TNF therapy), meta-analyses have shown that vedolizumab was significantly superior to placebo for the outcome of symptomatic remission (OR, 1.76; 95% CI, 1.11–2.78)¹⁴³ or failure to achieve symptomatic remission (RR, 0.86; 95% CI, 0.79–0.94; $P = .001$) (Figure 5).¹⁴⁴

Statement 31. In patients with CD who fail to achieve or maintain corticosteroid-free symptomatic remission with anti-TNF therapy, we suggest vedolizumab to induce complete remission.

GRADE: Conditional recommendation, low-quality evidence.

Vote: strongly agree, 20%; agree, 70%; uncertain, 5%; disagree 5%.

Data on the use of vedolizumab in patients who have previously failed anti-TNF therapy are available from GEMINI 2¹⁴⁶ and GEMINI 3.¹⁴⁷ In a meta-analysis of the patients previously treated with anti-TNF therapy, the RR of failure to induce symptomatic remission was 0.89 (95% CI, 0.78–1.01), but in the study with low risk of bias (GEMINI 3) the RR was 0.84 (95% CI, 0.75–0.93) with vedolizumab compared with placebo (Figure 5).¹⁴⁴ Among the previously treated patients in GEMINI 3 the rate of symptomatic remission with vedolizumab was not significantly greater than placebo at week 6 but was at week 10 (26.6% vs 12.1%; $P = .001$; RR, 2.2; 95% CI, 1.3–3.6).¹⁴⁷

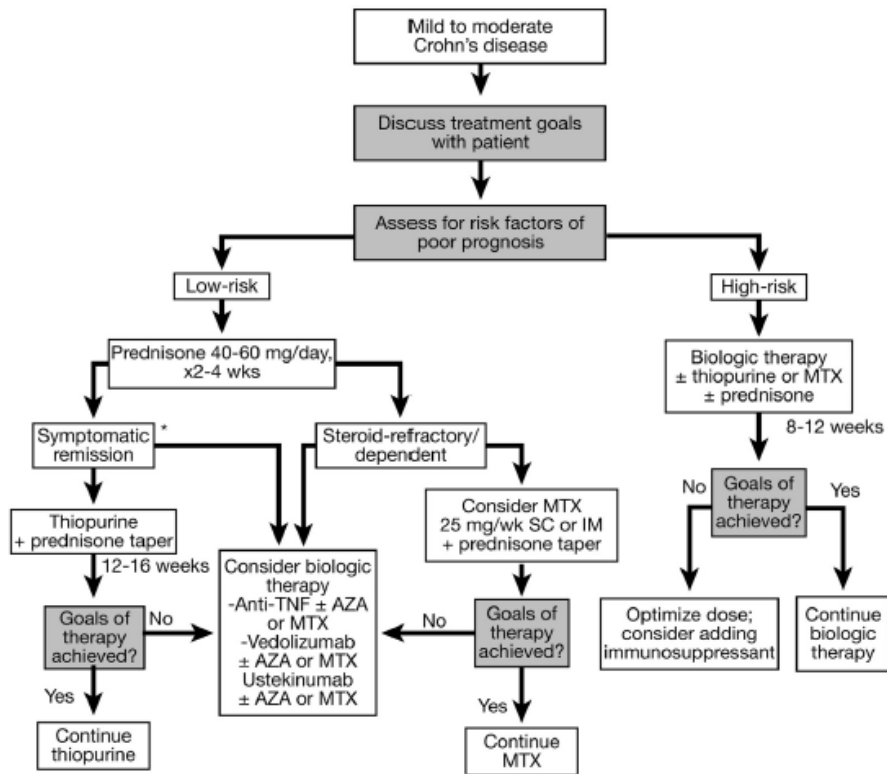
Statement 34. In patients with moderate to severe CD who fail to achieve complete remission with any of corticosteroids, thiopurines, methotrexate, or anti-TNF therapy, we recommend ustekinumab to induce complete remission.

GRADE: Strong recommendation, moderate-quality evidence.

Vote: strongly agree, 70%; agree, 30%.

Evidence for the efficacy of ustekinumab for the induction of symptomatic remission of CD is available from 4 RCTs.^{157–159} A Cochrane systematic review conducted in 2015¹⁶⁰ included 2 of the RCTs,^{157,158} and we added the 2 more recently published UNITI trials, UNITI-1 and UNITI-2,¹⁵⁹ to the meta-analysis. Ustekinumab was significantly superior to placebo for the outcome of failure to achieve symptomatic remission at week 6 (RR, 0.88; 95% CI, 0.85–0.92) (Figure 6). Ustekinumab was effective in patients who had previously responded to anti-TNF therapy and anti-TNF-naïve patients.

Figure 2. Consensus guided algorithm for management of moderate to severe active CD. *Initiation of biologic therapy may be an alternative pathway to thiopurines. Despite the fact that certolizumab is FDA approved and used in the United States, it is not licensed for the treatment of CD in Canada or Europe and therefore was not included in this CPG. AZA, azathioprine; IM, intramuscular; MTX, methotrexate; SC, subcutaneous; TNF, tumor necrosis factor.



Referenzen:

91. Khan KJ, Dubinsky MC, Ford AC, et al. Efficacy of immunosuppressive therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:630–642.
92. Chande N, Tsoulis DJ, MacDonald JK. Azathioprine or 6- mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD000545.
102. McDonald JW, Wang Y, Tsoulis DJ, et al. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD003459.
103. Oren R, Moshkowitz M, Odes S, et al. Methotrexate in chronic active Crohn's disease: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2203–2209.
104. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease: the North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995;332:292–297.
110. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:644–659; quiz 660.
111. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology* 2015;148:344–354 e5; quiz e14–e15.
112. Singh S, Garg SK, Pardi DS, et al. Comparative efficacy of biologic therapy in biologic-naive patients with Crohn disease: a systematic review and network meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2014;89:1621–1635.
115. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383–1395.
125. Dassopoulos T, Sultan S, Falck-Ytter YT, et al. American Gastroenterological Association Institute technical review on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF-alpha biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013; 145:1464–1478, e1–e5.
126. Kopylov U, Al-Taweel T, Yaghoobi M, et al. Adalimumab monotherapy versus combination therapy with immunomodulators in patients with Crohn's disease: a systematic review and metaanalysis. *J Crohns Colitis* 2014;8:1632–1641.
127. Colombel JF, Jharap B, Sandborn WJ, et al. Effects of concomitant immunomodulators on the pharmacokinetics, efficacy and safety of adalimumab in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis who had failed conventional therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:50–62.
128. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, et al. Adalimumab monotherapy and a combination with azathioprine for Crohn's disease: a prospective, randomized trial. *J Crohns Colitis* 2016; 10:1259–1266.
129. Feagan BG, McDonald JW, Panaccione R, et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014; 146:681–688 e1.

136. Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:674–684.
137. Gisbert JP, Panes J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2009;104:760–767.
141. Van Assche G, Vermeire S, Ballet V, et al. Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomised SWITCH trial. *Gut* 2012; 61:229–234.
142. Gisbert JP, Marin AC, McNicholl AG, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:613–623.
143. Singh S, Heien HC, Sangaralingham LR, et al. Comparative effectiveness and safety of anti-tumor necrosis factor agents in biologic-naive patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1120–1129 e6.
144. Chandar AK, Singh S, Murad MH, et al. Efficacy and safety of natalizumab and vedolizumab for the management of Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1695–1708.
145. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:1370–1377.
146. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369:711–721.
147. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014;147:618–627 e3.
148. Dulai PS, Singh S, Jiang X, et al. The real-world effectiveness and safety of vedolizumab for moderate-severe Crohn's disease: results from the US VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1147–1155.
149. Shafran I, Laughlin R, Burgunder P. Evidence of mucosal healing in patients with Crohn's disease treated with open-label vedolizumab: a case series [abstract P-006]. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:S11.
150. Noman M, Ferrante M, Bisschops R, et al. Mucosal healing and dysplasia surveillance in a large referral center cohort of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis treated with vedolizumab [abstract Mo1880]. *Gastroenterology* 2016; 150:S804.
157. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, et al. A randomized trial of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008;135:1130–1141.
158. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012;367:1519–1528.
159. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2016;375:1946–1960.
160. Khanna R, Preiss JC, MacDonald JK, et al. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD007572.

NICE, 2012 (last Update: 2019) [11].

NICE guideline 129

Crohn's disease: management in adults, children and young people.

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline covers the management of Crohn's disease in children, young people and adults. It aims to reduce people's symptoms and maintain or improve their quality of life.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

This guideline is an update of NICE guideline CG152 (published October 2012, last updated May 2016) and replaces it.

- Repräsentatives Gremium: trifft zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu

- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft teilweise zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu

Recherche/Suchzeitraum:

- NICE guideline CG152: Recherchedatum 13. März 2012, danach Aktualisierung der Empfehlungen im Mai 2016 und Mai 2019 – hierzu fehlen allerdings konkrete Daten bzgl. des Recherchedatums

LoE und GoR:

- The software (GRADEpro) developed by the GRADE working group was used to assess the quality of each outcome, taking into account individual study quality and the meta-analysis results.

Table 3: Levels of quality elements in GRADE

Level	Description
None	There are no serious issues with the evidence
Serious	The issues are serious enough to downgrade the outcome evidence by one level
Very serious	The issues are serious enough to downgrade the outcome evidence by two levels

Table 4: Overall quality of outcome evidence in GRADE

Level	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low	Any estimate of effect is very uncertain

Empfehlungen

1.2 Inducing remission in Crohn's disease

Monotherapy

1.2.3 Consider budesonide for a first presentation or a single inflammatory exacerbation in a 12-month period for people:

- who have one or more of distal ileal, ileocaecal or right-sided colonic disease (see the recommendations on when to consider surgery early in the course of the disease in the section on Crohn's disease limited to the distal ileum) and
- if conventional glucocorticosteroids are contraindicated, or if the person declines or cannot tolerate them. Explain that budesonide is less effective than a conventional glucocorticosteroid, but may have fewer side effects. [2012]

1.2.4 Consider aminosalicylate treatment for a first presentation or a single inflammatory exacerbation in a 12-month period if conventional glucocorticosteroids

are contraindicated, or if the person declines or cannot tolerate them. Explain that aminosalicylates are less effective than a conventional glucocorticosteroid or budesonide but may have fewer side effects than a conventional glucocorticosteroid. [2012]

1.2.5 Do not offer budesonide or aminosalicylate treatment for severe presentations or exacerbations. [2012]

1.2.6 Do not offer azathioprine, mercaptopurine or methotrexate as monotherapy to induce remission. [2012]

Add-on treatment

1.2.7 Consider adding azathioprine or mercaptopurine to a conventional glucocorticosteroid or budesonide to induce remission of Crohn's disease if:

- there are 2 or more inflammatory exacerbations in a 12-month period or
- the glucocorticosteroid dose cannot be tapered. [2012]

1.2.8 Assess thiopurine methyltransferase (TPMT) activity before offering azathioprine or mercaptopurine. Do not offer azathioprine or mercaptopurine if TPMT activity is deficient (very low or absent). Consider azathioprine or mercaptopurine at a lower dose if TPMT activity is below normal but not deficient (according to local laboratory reference values). [2012]

1.2.9 Consider adding methotrexate (follow British national formulary [BNF]/British national formulary for children [BNFC] cautions) to a conventional glucocorticosteroid or budesonide to induce remission in people who cannot tolerate azathioprine or mercaptopurine, or in whom TPMT activity is deficient, if:

- there are 2 or more inflammatory exacerbations in a 12-month period or
- the glucocorticosteroid dose cannot be tapered. [2012]

Infliximab and adalimumab

The recommendations in the following section (except for the recommendation on discussing the options of monotherapy or combined therapy) are from the NICE technology appraisal guidance on infliximab and adalimumab for the treatment of Crohn's disease. [12]

1.2.12 Infliximab and adalimumab, within their licensed indications, are recommended as treatment options for adults with severe active Crohn's disease (see recommendation 1.2.18) whose disease has not responded to conventional therapy (including immunosuppressive and/or corticosteroid treatments), or who are intolerant of or have contraindications to conventional therapy. Infliximab or adalimumab should be given as a planned course of treatment until treatment failure (including the need for surgery), or until 12 months after the start of treatment, whichever is shorter. People should then have their disease reassessed (see recommendation 1.2.16) to determine whether ongoing treatment is still clinically appropriate. [2010]

1.2.14 When a person with Crohn's disease is starting infliximab or adalimumab (in line with recommendations 1.2.12, 1.2.15, 1.2.17 and 1.2.20), discuss options of: • monotherapy with one of these drugs or • combined therapy (either infliximab or adalimumab, combined with an immunosuppressant). Tell the person there is uncertainty about the comparative effectiveness and long-term adverse effects of monotherapy and combined therapy. [2016]

1.2.15 Infliximab, within its licensed indication, is recommended as a treatment option for people with active fistulising Crohn's disease whose disease has not responded to conventional therapy (including antibiotics, drainage and immunosuppressive treatments), or who are intolerant of or have contraindications to conventional therapy. Infliximab should be given as a planned course of treatment until treatment failure (including the need for surgery) or until 12 months after the start of treatment, whichever is shorter. People should then have their disease reassessed (see recommendation 1.2.16) to determine whether ongoing treatment is still clinically appropriate. [2010]

1.2.16 Treatment with infliximab or adalimumab (see recommendations 1.2.12 and 1.2.15) should only be continued if there is clear evidence of ongoing active disease as determined by clinical symptoms, biological markers and investigation, including endoscopy if necessary. Specialists should discuss the risks and benefits of continued treatment with patients and consider a trial withdrawal from treatment for all patients who are in stable clinical remission. People who continue treatment with infliximab or adalimumab should have their disease reassessed at least every 12 months to determine whether ongoing treatment is still clinically appropriate. People whose disease relapses after treatment is stopped should have the option to start treatment again.[2010]

1.2.17 Infliximab, within its licensed indication, is recommended for the treatment of people aged 6 to 17 years with severe active Crohn's disease whose disease has not responded to conventional therapy (including corticosteroids, immunomodulators and primary nutrition therapy), or who are intolerant of or have contraindications to conventional therapy. The need to continue treatment should be reviewed at least every 12 months. [2010]

1.2.18 For the purposes of this guidance, severe active Crohn's disease is defined as very poor general health and one or more symptoms such as weight loss, fever, severe abdominal pain and usually frequent (3 to 4 or more) diarrhoeal stools daily. People with severe active Crohn's disease may or may not develop new fistulae or have extra-intestinal manifestations of the disease. This clinical definition normally, but not exclusively, corresponds to a Crohn's Disease Activity Index (CDAI) score of 300 or more, or a Harvey-Bradshaw score of 8 to 9 or above. [2010]

Ustekinumab and vedolizumab

1.2.21 For guidance on using ustekinumab, see the NICE technology appraisal guidance on ustekinumab for moderately to severely active Crohn's disease after previous treatment. [2019] [8]

- ➔ 1.1 Ustekinumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating moderately to severely active Crohn's disease, that is, for adults who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy or a TNF-alpha inhibitor or have medical contraindications to such therapies.
- ➔ 1.2 The choice of treatment between ustekinumab or another biological therapy should be made on an individual basis after discussion between the patient and their clinician about the advantages and disadvantages of the treatments available. If more than 1 treatment is suitable, the least expensive should be chosen (taking into account administration costs, dosage and price per dose).

Evidence: two induction trials (UNITI-1: TNF-alpha-inhibitor failure population; and UNITI-2: conventional-care failure population) and 1 maintenance trial (IM-UNITI) that included patients who had had a clinical response to ustekinumab in either of the two induction trials

1.2.22 For guidance on using vedolizumab, see the NICE technology appraisal guidance on vedolizumab for treating moderately to severely active Crohn's disease after prior therapy. [2019] [14]

➔ 1.1 Vedolizumab is recommended as an option for treating moderately to severely active Crohn's disease only if: a tumour necrosis factor-alpha inhibitor has failed (that is, the disease has responded inadequately or has lost response to treatment) or a tumour necrosis factor-alpha inhibitor cannot be tolerated or is contraindicated. Vedolizumab is recommended only if the company provides it with the discount agreed in the patient access scheme.

Evidence: two randomised, double-blind, placebo-controlled trials of vedolizumab, GEMINI II and GEMINI III (adults with moderately to severely active Crohn's disease (Crohn's Disease Activity Index [CDAI] score 220–450) that had shown inadequate response to, loss of response to, or intolerance to at least 1 of the following: immunomodulators, TNF-alpha inhibitors or corticosteroids (outside the USA only) within the last 5 years)

Lamb CA et al., 2019 [10].

British Society of Gastroenterology (BSG)

British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults

Zielsetzung/Fragestellung

- The aim of this document is to provide high-quality disease management guidance for healthcare professionals managing IBD, to ensure that investigation, treatment and monitoring decisions are based on the best available evidence, and to promote and improve best accepted practice.
- Comprehensive up-to-date guidance is provided regarding indications for, initiation and monitoring of immunosuppressive therapies, nutrition interventions, pre-, peri- and postoperative management, as well as structure and function of the multidisciplinary team and integration between primary and secondary care.
- The guideline is of relevance to adults aged 16 years and over and was developed according to Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) methodology, in accordance with the principles of the AGREE II tool, and in compliance with the BSG Guidelines Advice Document.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft zu;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: trifft zu;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft zu;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: trifft zu;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft zu.

Recherche/Suchzeitraum:

Searches of the Medline and EMBASE databases were performed in March 2017 and updated in March 2018. Focused top-up searches using keywords were performed until June 2019

LoE

- [...] Following two rounds of anonymised voting, statements conforming to PICO/PEO which achieved consensus of 80% agreement or higher were categorised according to the GRADE system for grading quality of evidence and strength of recommendations.
- The quality of evidence ranged from **'high'** (further research is very unlikely to change confidence in the estimate of effect), **'moderate'** (further research is likely to have an important impact on confidence in the estimate of effect and may change the estimate), **'low'** (further research is very likely to have important impact on confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate), and **'very low'** (any estimate of effect is very uncertain).

GoR

- The strength of each recommendation was then recorded as **'strong'** (meaning that benefits clearly outweigh risks and burdens or vice versa) and **conditional** recommendations as **'weak'** (where benefits, risks and burdens are conditional, closely balanced or uncertain).
- Where statements did not conform to PICO/PEO (such as subjective interventions or where outcomes were multiple) and evidence was indirect or of low quality, recommendations to inform clinical practice were presented as **Good Practice Recommendations** and listed separately to GRADE recommendations, but still underwent consensus voting.

Empfehlungen

4. CROHN'S DISEASE

4.4 Maintenance treatment in ileocolonic Crohn's disease

4.4.3 Biological therapy with anti-TNF drugs, vedolizumab or ustekinumab

Statement 43.

We recommend that patients refractory to immunomodulator therapy despite dose optimisation should be considered for biological therapy. **Choice between anti-TNF therapy, ustekinumab and vedolizumab should be made on an individual basis**, considering patient preference, cost, likely adherence, safety data and speed of response to the drug (GRADE: strong recommendation, very low-quality evidence. Agreement: 95.7%).

4.4.3.1 Infliximab

Infliximab is a monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (TNF) and was the first in class to be used in IBD, demonstrating definitive benefit in luminal Crohn's disease in the ACCENT I study. 573 patients with active luminal disease received a single 5 mg/kg intravenous dose, and after assessment of response at week 2, were randomly assigned to infusions of placebo at weeks 2, 6 and then 8-weekly (group 1), or infliximab 5 mg/kg at the same time points, or 5 mg/kg at weeks 2 and 6, then 10 mg/kg 8-weekly. At week 2, 58% responded to the initial infusion, and of these responders: at week 30, 39% treated with 5 mg/kg maintenance and 45% on 10 mg/kg were in clinical remission, with similar remission rates observed at week 54.⁴⁷⁴ In routine clinical practice reported results are significantly

better, with a large single-centre cohort of 614 Crohn's disease patients (treated for luminal, perianal or extraintestinal manifestations) showing that 89.1% had clinical improvement after initial treatment and 63.4% showing sustained clinical benefit.⁴⁷⁵ This study included a significant proportion of patients receiving episodic therapy, whereas regular scheduled therapy is of proven superiority.⁴⁷⁶

Statement 44.

We recommend that **combination therapy of infliximab with a thiopurine** should be used as it is more effective than monotherapy infliximab in induction and maintenance of remission in active Crohn's disease (GRADE: strong recommendation, high-quality evidence. Agreement: 97.7%).

[...] The SONIC study showed that combined infliximab and azathioprine was superior to infliximab in achieving clinical remission and mucosal healing.⁴⁷⁷ A network meta-analysis of published data shows that combination therapy was more effective than azathioprine monotherapy, as was adalimumab monotherapy. ⁴⁵⁶ Similar benefits of combination therapy are seen in children.^{478 479} Addition of an immunosuppressant has also been shown to reduce the need for dose escalation of infliximab and also reduces the rate of drug switching.⁴⁸⁰ In the PANTS 3-year observational cohort of 1601 Crohn's patients treated with infliximab or adalimumab, 751 patients were treated with infliximab.⁴⁸¹ At week 54 the immunogenicity rates for Remicade and biosimilar infliximab (Inflectra/ Remsima) were 26% and 28%, respectively. Immunomodulator use reduced the risk of immunogenicity in infliximab therapy (HR=0.37, p<0.0001).

Statement 45.

We suggest that **combination therapy of infliximab with methotrexate therapy** may be used in Crohn's disease to reduce immunogenicity (GRADE: weak recommendation, moderate-quality evidence. Agreement: 90.5%).

A study of patients who had recently started prednisolone treatment for active disease showed that combination therapy with infliximab and methotrexate was no more effective than infliximab monotherapy in maintaining remission up to 50 weeks, although equally safe.⁴⁸² A recent Cochrane systematic literature review evaluating this⁴⁶⁰ and a further small openlabel study⁴⁸³ reached the same conclusion. Immunogenicity to infliximab may, however, be reduced by the addition of methotrexate, ⁴⁸⁰ suggesting that some clinical benefit might have been observed beyond the 1 year timeframe of the study. A paediatric registry study of 502 Crohn's disease patients studied the impact of concomitant immunomodulator therapy on the duration of infliximab therapy.⁴⁸⁴ Concomitant methotrexate, taken for more than 6 months, increased likelihood of remaining on infliximab, both compared with non-use of immunomodulators and compared with thiopurine use. Due to the small number of girls given methotrexate, only boys were included in this analysis.

In order to maximise the benefit of infliximab therapy and reduce treatment failure, combination therapy with immunomodulator should always be preferred (with stronger evidence for azathioprine than methotrexate). For those intolerant to thiopurines and methotrexate, alternatives to infliximab should be used unless there are other compelling reasons (such as the presence of perianal disease).

4.4.3.2 Adalimumab

The CLASSIC I study in moderate to severe Crohn's disease naïve to anti-TNF therapy showed that the optimum dose for induction therapy was 160 mg followed by 80 mg at week 2, with remission (CDAI <150) achieved in 36% (p=0.001 against placebo) compared with 24% (80 mg/40 mg), 18% (40 mg/20 mg) and 12% on placebo.⁴⁸⁵ In the CHARM study of maintenance therapy, responders to induction therapy with 80 mg subcutaneously and 40 mg at 2 weeks were given placebo, 40 mg every 2 weeks or 40 mg weekly, with 12%, 36% and 41%, respectively, in clinical remission at week 56.⁴⁸⁶ The GAIN

trial showed efficacy of adalimumab in patients with active Crohn's disease and loss of response or intolerance to infliximab (secondary infliximab failures).⁴⁸⁷ Data from the EXTEND trial demonstrated adalimumab to be effective in inducing and maintaining endoscopic mucosal healing over the longer term,⁴⁸⁸ and with improved outcomes in those who achieved deep remission.⁴⁸⁹

The signal for the importance of combination therapy with an immunomodulator is not as strong in studies of adalimumab as it is for infliximab. A meta-analysis suggested that combination therapy with an immunomodulator was slightly better than adalimumab monotherapy for induction of remission, but remission rates at 1 year were no different, and there was no reduction in rates of dose escalation compared with monotherapy.⁴⁹⁰ Likewise, the DIAMOND trial comparing adalimumab monotherapy to combination therapy with azathioprine in 176 Japanese Crohn's disease patients naïve to biologics and immunomodulators showed similar remission rates at weeks 26 and 52,⁴⁹¹ and another study has shown efficacy of monotherapy with adalimumab in maintaining clinical remission for up to 4 years.⁴⁹²[...]

4.4.3.3 Choice of anti-TNF agent in Crohn's disease

There is little to choose between adalimumab and infliximab in efficacy in luminal Crohn's disease, and practical considerations regarding mode and frequency of administration are the main factors as well as consideration of the relative need for combination therapy with an immunomodulator (see Section 5.2.4.1: Choice of anti-TNF agent).

4.4.3.4 Vedolizumab

Statement 46.

We recommend that in Crohn's disease, **vedolizumab** can be used in both anti-TNF naïve patients and in those where anti-TNF treatment fails. Choice of treatment in biologics-naïve patients should be individualised (GRADE for induction therapy: strong recommendation, moderate quality evidence; GRADE for maintenance therapy: strong recommendation, high-quality evidence. Agreement: 95.5%).

[...] It has been demonstrated as effective in inducing remission in the GEMINI-2 trial.⁴⁹⁷ [...] A systematic review has also demonstrated that vedolizumab was superior to placebo in induction and maintenance of remission in IBD and has an acceptable safety profile over the short term.⁴⁹⁹ Vedolizumab responders also appear to have persistence of benefit, with long-term follow-up data from the GEMINI-2 study showing that, of responders at week 6 for whom data were available, 83% were in remission after 2 years and 89% after

3 years.⁵⁰⁰ Observational studies have shown consistent findings— for example, a Scottish retrospective study of 153 patients had 1 year steroid-free remission of 28.6%.⁵⁰¹ The Swedish SWIBREG study reported 147 patients with active Crohn's disease (86% of whom had previously failed anti-TNF therapy) showed 1 year clinical remission of 54%.⁵⁰² Recently reported real-world data suggest that higher rates of response with vedolizumab are more likely in patients with Crohn's disease of ≤2 years duration in comparison to those with later stage disease >2 years.⁵⁰³ This study did not identify an association or response to vedolizumab with disease duration in UC. [...]

There are currently no head-to-head comparative trials published of anti-TNF therapy versus anti-integrin therapy. Due to heterogeneity in trial design and patient characteristics, results of network meta-analyses comparing different agents should be treated with some caution, and are no substitute for head-to-head comparisons.⁵⁰⁴ Using propensity score matching, 269 patients with active Crohn's disease in the VICTORY consortium were matched 1:1 with anti-TNF treated patients. At 1 year remission was observed in vedolizumab and anti-TNF treated patients in 38% and 34% respectively, HR 1.27 (95% CI 0.91 to 1.27), steroid-free remission in 26% and 18%, HR 1.75 (95% CI 0.90 to 3.43), endoscopic healing in 50% and 41% respectively, HR 1.67 (95% CI 1.13 to 2.47).⁵⁰⁵ Side effects of vedolizumab are discussed in the Section 5.2.5 Drug management: vedolizumab and ustekinumab. In biologics-naïve patients, anti-TNF therapy is currently likely to be an initial biologic choice, but there

are situations where vedolizumab may be preferred (such as where there is an advantage of gut-specific immunosuppression, or use in older patients where infection and malignancy are a concern), but there are few data to support a clear benefit of anti-integrin therapy in any particular subgroup in Crohn's disease as yet.

4.4.3.5 Ustekinumab

Statement 47.

We recommend that **ustekinumab** can be used in the induction and maintenance of remission of Crohn's disease, both in anti-TNF naïve patients and in those where anti-TNF treatment fails. No direct comparison data are available with other biological therapies (GRADE: strong recommendation, high-quality evidence. Agreement: 97.7%).

Ustekinumab is an anti-IL12/23 p40 antibody and has been evaluated in the UNITI and IM-UNITI studies in patients with Crohn's disease. UNITI-1 enrolled patients who had prior anti-TNF failure (primary or secondary loss of response or intolerance). Clinical response at week 8 was 37.8% in those receiving ustekinumab 6 mg/kg ($p < 0.001$ vs placebo), 33.5% with 130 mg ($p = 0.001$ vs placebo) and 20.2% with placebo.⁵⁰⁶ [...]

[...] Efficacy has been demonstrated in a retrospective observational GETAID study of 122 Crohn's disease patients refractory anti-TNF drugs. 65% had clinical benefit within 3 months, and in 68% of these, benefit was maintained at 12 months.⁵⁰⁷ A growing real-world experience confirms the benefit of ustekinumab. 508–512 [...]

4.4.3.6 Choice of biological therapy after anti-TNF failure

Statement 48.

We suggest that, where a switch from anti-TNF therapy to a different drug class is required in Crohn's disease, the choice to use vedolizumab or ustekinumab may be made on an individual basis. Factors to be included in the decision-making process should include patient preference, cost, likely adherence, safety data and speed of response to the drug. The potential for surgery as an alternative to further drug therapy should also be considered (GRADE: weak recommendation, very low-quality evidence. Agreement: 97.8%).

To date there are no head-to-head studies comparing ustekinumab and vedolizumab in patients with IBD who have failed anti-TNF therapy, but indirect comparisons suggest no difference in efficacy in this relatively treatment-refractory group.⁵¹³ A consistent theme across multiple clinical trials in Crohn's disease is that response rates are generally lower in patients with a longer disease duration,⁵¹⁴ 515 or who have proven refractory to other therapies.⁵⁰⁶ Given the reduced likelihood of response to therapies in patients who have medically refractory but surgically tractable disease (eg, limited ileocaecal inflammation), surgical approaches should be actively considered to restore quality of life and reduce the risk of complications resulting either from prolonged uncontrolled inflammation or from the use of multiple drug therapies often interspersed with multiple courses of corticosteroid therapy.

4.4.3.7 Corticosteroid use and infection risk while on anti-TNF therapy

Statement 49.

Patients with Crohn's disease treated with a biological therapy in optimal dose who remain corticosteroid dependent (particularly if on triple immunosuppression with immunomodulator therapy) are at significant risk of opportunistic infections. We recommend that alternative

medical treatments or surgery should be explored (GRADE: strong recommendation, moderate-quality evidence. Agreement: 97.8%).

Conventional immunomodulator therapies and anti-TNF therapies were associated with an increased risk of infection, including serious and opportunistic infections. Nonetheless the greatest risk of infection, and with it an associated increase in mortality, was seen in patients on corticosteroid therapy (see Section 5.2.1.2: Common Disease Considerations, Infection risk in patients on anti-TNF therapy). Requirement for continuous corticosteroid therapy or repeated short courses in patients on biologics suggests that treatment may be failing, and consideration should be given to switching to an alternative (see Section 5.2.4.6: Common Disease Considerations, Secondary loss of response to anti-TNF therapy) or considering other options, including surgery.

5.2.1.2 Infection risk in patients on anti-TNF therapy

Meta-analysis of clinical trial data of 4135 patients receiving anti-TNF therapy as part of randomised clinical trials found a 0.9% incidence of opportunistic infection.⁷⁰⁸ This represented a two-fold increased risk of infections including TB, herpes simplex, oral or oesophageal candidiasis, herpes zoster, CMV, EBV and Nocardia in IBD patients (RR 2.05; 95% CI 1.10 to 3.85). The relative risk for TB was 2.52 (95% CI 0.62 to 10.21). Pooled analysis of 2266 patients receiving adalimumab as part of clinical trials found that higher disease activity was associated with an increased risk of opportunistic infection, with a 31% (HR 1.31; 95% CI 1.04 to 1.64) increase accompanying every 100 point rise in CDAI.⁷⁰⁹ IBD patients over 50 years of age receiving immunosuppression are at highest risk of opportunistic infection.⁷¹⁰ For patients starting biologics or immunosuppressive drugs, the viral screen (as recommended at diagnosis, see box 4) should be performed if not done initially, or if new risk factors have arisen since that time.

Referenzen:

- 413 Moja L, Danese S, Fiorino G, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and safety of budesonide and mesalazine (mesalamine) for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:1055–65.
- 414 Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015(6):CD000296.
- 418 Summers RW, Switz DM, Sessions JT, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979;77:847–69.
- 419 Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984;86:249–66.
- 448 Selinger CP, Parkes GC, Bassi A, et al. A multi-centre audit of excess steroid use in 1176 patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:964–73.
- 449 Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, et al. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;130:650–6.
- 450 Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:948–54.
- 451 Lee JC, Lyons PA, McKinney EF, et al. Gene expression profiling of CD8+ T cells predicts prognosis in patients with Crohn disease and ulcerative colitis. *J Clin Invest* 2011;121:4170–9.
- 456 Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology* 2015;148:344–54.
- 460 Patel V, Wang Y, MacDonald JK, et al. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8:CD006884
- 470 Akobeng AK, Zhang D, Gordon M, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;9:CD003715.

- 471 Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, et al. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD008870.
- 472 Lim WC, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;12:CD008870.
- 473 Subramanian S, Ekbohm A, Rhodes JM. Recent advances in clinical practice: a systematic review of isolated colonic Crohn's disease: the third IBD? *Gut* 2017;66:362–81.
- 474 Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541–9.
- 475 Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009;58:492–500.
- 477 Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1383–95.
- 478 Nuti F, Civitelli F, Bloise S, et al. Prospective evaluation of the achievement of mucosal healing with Anti-TNF- α therapy in a paediatric crohn's disease cohort. *J Crohns Colitis* 2016;10:5–12.
- 479 Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, et al. Long-term outcome of maintenance infliximab therapy in children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:816–22.
- 480 Sokol H, Seksik P, Carrat F, et al. Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut* 2010;59:1363–8.
- 481 Kennedy NA, Heap GA, Green HD, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naive patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:341–53.
- 482 Feagan BG, McDonald JW, Panaccione R, et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014;146:681–8.
- 483 Schroder O, Blumenstein I, Stein J. Combining infliximab with methotrexate for the induction and maintenance of remission in refractory Crohn's disease: a controlled pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:11–16.
- 484 Grossi V, Lerer T, Griffiths A, et al. Concomitant use of immunomodulators affects the durability of infliximab therapy in children with crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1748–56.
- 485 Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial *Gastroenterology* 2006;130:323–33.
- 486 Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52–65.
- 487 Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:829–38.
- 489 Colombel JF, Rutgeerts PJ, Sandborn WJ, et al. Adalimumab induces deep remission in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:414–22.
- 490 Kopylov U, Al-Taweel T, Yaghoobi M, et al. Adalimumab monotherapy versus combination therapy with immunomodulators in patients with Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014;8:1632–41.
- 491 Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, et al. Adalimumab monotherapy and a combination with azathioprine for Crohn's disease: a prospective, randomized trial. *J Crohns Colitis* 2016;10:1259–66.
- 492 Panaccione R, Sandborn WJ, D'Haens G, et al. Clinical benefit of long-term adalimumab treatment in patients with Crohn's disease following loss of response or intolerance to infliximab: 96-week efficacy data from GAIN/ADHERE Trials. *J Crohns Colitis* 2018;12:930–8.

- 497 Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369:711–21.
- 498 Sands BE, Sandborn WJ, Van Assche G, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease in patients naive to or who have failed tumor necrosis factor antagonist therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:97–106.
- 499 Wang MC, Zhang LY, Han W, et al. PRISMA--efficacy and safety of vedolizumab for inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* 2014;93:e326.
- 500 Vermeire S, Loftus EV, Colombel JF, et al. Long-term efficacy of vedolizumab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2017;11:412–24.
- 501 Plevris N, Chuah C, Jenkinson P, et al. PWE-045 Vedolizumab results in reduced hospitalisation and steroid use over 1-year: Results from the Scottish Vedolizumab Cohort. *Gut* 2018;67(Suppl 1):A89.
- 502 Eriksson C, Marsal J, Bergemalm D, et al. Long-term effectiveness of vedolizumab in inflammatory bowel disease: a national study based on the Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease (SWIBREG). *Scand J Gastroenterol* 2017;52:722–9.
- 503 Faleck DM, Winters A, Chablaney S, et al. Shorter disease duration is associated with higher rates of response to vedolizumab in patients with Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019. doi: 10.1016/j.cgh.2018.12.040. [Epub ahead of print 6 Jan 2019].
- 504 Ungaro RC, Colombel JF. Editorial: biologics in inflammatory bowel disease-time for direct comparisons. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:68–9.
- 505 Bohm M, Sagi S, Fischer M, et al. Sa1723 - Comparative effectiveness of vedolizumab and tumor necrosis factor-antagonist therapy in Crohn's disease: a multicenter consortium propensity score-matched analysis. *Gastroenterology* 2018;154(6):S-369–70.
- 506 Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2016;375:1946–60.
- 507 Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, et al. Subcutaneous ustekinumab provides clinical benefit for two-thirds of patients with Crohn's disease refractory to anti-tumor necrosis factor agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:242–50.
- 508 Khorrami S, Ginard D, Marin-Jimenez I, et al. Ustekinumab for the Treatment of Refractory Crohn's Disease: The Spanish Experience in a Large Multicentre Openlabel Cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:1662–9.
- 509 Kopylov U, Afif W, Cohen A, et al. Subcutaneous ustekinumab for the treatment of anti-TNF resistant Crohn's disease-the McGill experience. *J Crohns Colitis* 2014;8:1516–22.
- 510 Greenup AJ, Rosenfeld G, Bressler B. Ustekinumab use in Crohn's disease: a Canadian tertiary care centre experience. *Scand J Gastroenterol* 2017;52:1354–9.
- 511 Harris KA, Horst S, Gadani A, et al. Patients with refractory Crohn's disease successfully treated with ustekinumab. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:397–401.
- 512 Ma C, Fedorak RN, Kaplan GG, et al. Clinical, endoscopic and radiographic outcomes with ustekinumab in medically-refractory Crohn's disease: real world experience from a multicentre cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:1232–43.
- 513 Kawalec P, Močko P. An indirect comparison of ustekinumab and vedolizumab in the therapy of TNF-failure Crohn's disease patients. *J Comp Eff Res* 2018;7:101–11.
- 514 Colombel JF, Reinisch W, Mantzaris GJ, et al. Randomised clinical trial: deep remission in biologic and immunomodulator naive patients with Crohn's disease - a SONIC post hoc analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:734–46.

515 Schreiber S, Reinisch W, Colombel JF, et al. Subgroup analysis of the placebocontrolled CHARM trial: increased remission rates through 3 years for adalimumab-treated patients with early Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:213–21.

708 Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1268–76.

709 Osterman MT, Sandborn WJ, Colombel JF, et al. Crohn's disease activity and concomitant immunosuppressants affect the risk of serious and opportunistic infections in patients treated with adalimumab. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1806–15.

710 Naganuma M, Kunisaki R, Yoshimura N, et al. A prospective analysis of the incidence of and risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2013;48:595–600.

711 Toruner M, Loftus EV, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;134:929–36.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 08 of 12, August 2021)
am 02.08.2021

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees
2	(crohn OR crohns OR crohn's):ti,ab,kw
3	(inflammatory NEXT bowel NEXT disease*):ti,ab,kw OR IBD:ti,ab,kw
4	((granulomatous AND (enteritis OR colitis)) OR (regional AND (enteritis OR ileitis)) OR (terminal AND ileitis) OR ileocolitis):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Jul 2016 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 02.08.2021

#	Suchfrage
1	Crohn Disease/therapy[MeSH Major Topic]
2	crohn[ti] OR crohns[ti] OR crohn's[ti]
3	"inflammatory bowel disease*" [ti] OR IBD[ti]
4	(granulomatous[ti] AND (enteritis[ti] OR colitis[ti])) OR (regional[ti] AND (enteritis[ti] OR ileitis[ti])) OR terminal ileitis[ti] OR ileocolitis[ti]
5	(#2 OR #3 OR #4) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]))
6	#1 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR

#	Suchfrage
	bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
8	((#7) AND ("2016/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 02.08.2021

#	Suchfrage
1	Crohn Disease[mh]
2	crohn[tiab] OR crohns[tiab] OR crohn's[tiab]
3	"inflammatory bowel disease*[tiab] OR IBD[tiab]
4	(granulomatous[tiab] AND (enteritis[tiab] OR colitis[tiab])) OR (regional[tiab] AND (enteritis[tiab] OR ileitis[tiab])) OR terminal ileitis[tiab] OR ileocolitis[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
7	(#6) AND ("2016/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. Medical management of adult outpatients with moderate to severe luminal Crohn's disease: clinical decision support tool. *Gastroenterology* 2021;160(7):2509-2510.
2. **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)**. Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn; S3 Leitlinie, Langfassung [online]. AWMF-Registernummer 021-004. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2021. [Zugriff: 31.08.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-004l_S3_Morbus_Crohn_Diagnostik_Therapie_2021-08.pdf.
3. **Feuerstein JD, Ho EY, Shmidt E, Singh H, Falck-Ytter Y, Sultan S, et al.** AGA clinical practice guidelines on the medical management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2021;160(7):2496-2508.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Neufassung der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Heilmittel-Richtlinie/HeilM-RL): Formale und inhaltliche Überarbeitung vom 20. Januar 2011/19. Mai 2011 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2011. [Zugriff: 02.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1291/2011-01-20_HeilM-RL_Neufassung-konsolidiert_BAnz.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – (Festbetragsgruppenbildung) und Anlage X (Vergleichsgrößenaktualisierung) – TNF-alpha-Inhibitoren, Gruppe 1, in Stufe 2 vom 20. November 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 02.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4550/2020-11-20_AM-RL-IX-X_TNF-alpha-Inhibitoren_G1S2_BAnz.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung; Infliximab, Gruppe 1, in Stufe 1 nach § 35 Abs. 1 SGB V vom 17. November 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 02.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3132/2017-11-17_AM-RL-IX_Infliximab_G1S1_BAnz.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 8. Januar 2015 - Vedolizumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 02.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-125/2015-01-08_Geltende-Fassung_Vedolizumab_D-122%20.pdf.
8. **Hodgson R, Walton M, Biswas M, Mebrahtu T, Woolacott N.** Ustekinumab for treating moderately to severely active Crohn's disease after prior therapy: an evidence review group perspective of a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics* 2018;36(4):387-398.
9. **Kawalec P, Moćko P.** An indirect comparison of ustekinumab and vedolizumab in the therapy of TNF-failure Crohn's disease patients. *J Comp Eff Res* 2018;7(2):101-111.
10. **Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al.** British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019;68(Suppl 3):s1-s106.

11. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Crohn's disease: management in adults, children and young people; full guideline [online]. Last updated 05.2019. London (GBR): NICE; 2012. [Zugriff: 02.08.2021]. (NICE guideline; Band 129). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng129/evidence/full-guideline-pdf-6777582302>.
12. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Infliximab and adalimumab for the treatment of Crohn's disease [online]. London (GBR): NICE; 2010. [Zugriff: 23.08.2021]. (Technology appraisal guidance; Band 187). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta187/resources/infliximab-and-adalimumab-for-the-treatment-of-crohns-disease-pdf-82598501180869>.
13. **Panaccione R, Steinhart AH, Bressler B, Khanna R, Marshall JK, Targownik L, et al.** Canadian Association of Gastroenterology clinical practice guideline for the management of luminal Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17(9):1680-1713.
14. **Rafia R, Scope A, Harnan S, Stevens JW, Stevenson M, Lobo A.** Vedolizumab for treating moderately to severely active Crohn's disease after prior therapy: an evidence review group perspective of a NICE single technology appraisal. Pharmacoeconomics 2016;34(12):1241-1253.
15. **Singh S, Proctor D, Scott FI, Falck-Ytter Y, Feuerstein JD.** AGA technical review on the medical management of moderate to severe luminal and perianal fistulizing Crohn's disease. Gastroenterology 2021;160(7):2512-2556.e2519.
16. **Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al.** ECCO Guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. J Crohns Colitis 2020;14(1):4-22.
17. **Yoshihara T, Shinzaki S, Amano T, Iijima H, Takehara T, Inoue N, et al.** Concomitant use of an immunomodulator with ustekinumab as an induction therapy for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol 2021;36(7):1744-1753.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6
2021-B-230**

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de);
Stand: 15.09.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

zur Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren haben oder diese nicht vertragen haben

Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Unter dem Begriff „konventionelle Therapie“ werden bei Morbus Crohn eine Behandlung mit Mesalazin, Kortikosteroiden und/oder Immunsuppressiva (Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Tacrolimus, Cyclosporin, Mycophenolat) verstanden. Im nachfolgenden Text wird also davon ausgegangen, dass diese Substanzen einschließlich der Immunsuppressiva bereits eingesetzt wurden.

Sind diese Therapeutika bei aktiver Erkrankung trotz optimierten Einsatzes (Dosierung, Intervall, Compliance) nicht oder nicht mehr wirksam oder werden nicht vertragen, wird in nationalen und internationalen Leitlinien die Einleitung einer Behandlung mit Biologika empfohlen.

Zu den Biologika zählen die TNF-alpha-Antikörper (einschließlich der sogenannten Biosimilars), der Interleukin-Antikörper Ustekinumab, und der Integrin-Antagonist Vedolizumab. Mangels direkter Vergleiche (head-to-head) zwischen diesen Substanzen/Substanzgruppen, ist keine Priorisierung unter diesen Medikamenten möglich. Der Nutzen eines gleichzeitigen Einsatzes eines Biologikum und eines Immunsuppressivums ist ausschließlich für die Kombination Infliximab/Azathioprin bei Patienten belegt, die zuvor nicht mit einem Immunsuppressivum oder einem Biologikum behandelt wurden. Dieser Option kommt also in der hier adressierten Patientengruppe keine Bedeutung zu.

Vor Therapieänderung ist zu prüfen, ob andere Faktoren zu einer Verschlechterung führen oder sich die Erkrankungsmanifestation geändert hat. Die Bewertung der Erkrankungsaktivität hat klinische Faktoren (z. B. Aktivitätsindizes), bildgebende Verfahren (Endoskopie, Sonographie, MRT) und laborchemische Parameter (z. B. CRP i.S., Calprotectin i. Stuhl) zu berücksichtigen. Ferner ist zu prüfen, ob durch eine chirurgische Maßnahme (z. B. Strikturoplastik, chirurgische Fisteltherapie) die Therapieumstellung vermieden werden kann. Bei Morbus Crohn mit ausschließlich ileozökalem Befall kann eine Resektion des befallenen Darmabschnittes eine passagere Therapiefreiheit (teilweise über mehrere Jahre) ermöglichen.

Die hier getroffenen Aussagen finden ihre Begründung in Ausführungen zu den Empfehlungen der Konsultationsfassung der deutschen S3-Leitlinie der AWMF zum Morbus Crohn (1). Auf der Basis der darin kritisch bewerteten Literatur ist sie in manchen Formulierungen zurückhaltender als die ECCO Guideline von 2019 (2), aus Sicht der AkdÄ zurecht. Der Umsetzungsgrad im klinischen Alltag kann für Fachpraxen und spezialisierten Kliniken als sehr hoch angenommen werden.

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de);
Stand: 15.09.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

zur Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren haben oder diese nicht vertragen haben

Zusätzlich bitten wir Sie um eine Einschätzung zu folgendem Anwendungsgebiet „Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben“. Was ist hier der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Ein Wirkverlust einer initial wirksamen Therapie mit einem Biologikum tritt mit 15–50 % per anno auf. Auch ist die Ansprechrate auf ein anderes Biologikum in dieser Situation oft reduziert (40–80 %) und durch einen erneuten Wirkverlust im weiteren Verlauf beeinträchtigt. Somit gibt es im klinischen Alltag regelhaft Patienten mit wiederholtem Therapiewechsel. Üblicherweise wechselt man die Substanzgruppe (TNF- α -Antagonist vs. Integrin-Inhibitor vs. Interleukin-Inhibitor). Ein Wechsel innerhalb der TNF- α -Antagonisten ist unüblich, wenn die beiden anderen Gruppen noch nicht eingesetzt wurden. Eine Rückkehr zu den TNF- α -Antagonisten ist Standard, wenn die beiden anderen Gruppen bereits eingesetzt wurden. Es wird aber nicht die gleiche Substanz, die bereits einmal versagt hat, ein zweites Mal eingesetzt. Nachfolgender, bereits im letzten Statement enthaltener Passus gilt auch hier:

„Vor Therapieänderung ist zu prüfen, ob andere Faktoren zu einer Verschlechterung führen oder sich die Erkrankungsmanifestation geändert hat. Die Bewertung der Erkrankungsaktivität hat klinische Faktoren (z. B. Aktivitätsindizes), bildgebende Verfahren (Endoskopie, Sonographie, MRT) und laborchemische Parameter (z. B. CRP i.S., Calprotectin i. Stuhl) zu berücksichtigen. Ferner ist zu prüfen, ob durch eine chirurgische Maßnahme (z. B. Strikturoplastik, chirurgische Fisteltherapie) die Therapieumstellung vermieden werden kann. Bei Morbus Crohn mit ausschließlich ileozökalem Befall kann eine Resektion des befallenen Darmabschnittes eine passagere Therapiefreiheit (teilweise über mehrere Jahre) ermöglichen.“

Zusammenfassend: Der Wirkverlust bei Biologika ist häufig, wenn man nur eine Einzelsubstanz betrachtet. Patienten, die alle Biologika mit fehlendem oder verlorenem Ansprechen bereits erhalten haben und für die keine therapierbare Infektion oder operative Behandlungsoption mehr besteht, sind in der Zahl selten, in der Behandlung aber ein echtes Problem.

Die nachfolgende **Literatur** bezieht sich auf o. g. Ansprechraten und Wirkverlust im ersten Absatz in Ergänzung zur früheren Literaturangabe:

- (1) Ma C, Fedorak RN, Kaplan GG et al.: Clinical, endoscopic and radiographic outcomes with ustekinumab in medically-refractory Crohn's disease: real world experience from a multicentre cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 45: 1232-1243.
- (2) Ma C, Fedorak RN, Kaplan GG et al.: Long-term maintenance of clinical, endoscopic, and radiographic response to ustekinumab in moderate-to-severe crohn's disease: real-world experience from a multicenter cohort study. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 833-839.
- (3) Lindsay JO, Armuzzi A, Gisbert JP et al.: Indicators of suboptimal tumor necrosis factor antagonist therapy in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2017; 49: 1086-1091.
- (4) Chaparro M, Garre A, Ricart E et al.: Short and long-term effectiveness and safety of vedolizumab in inflammatory bowel disease: results from the ENEIDA registry. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48: 839-851.

Kontaktdaten

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de);
Stand: 15.09.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

zur Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren haben oder diese nicht vertragen haben

- (5) Rutgeerts P, Gasink C, Chan D et al.: Efficacy of ustekinumab for inducing endoscopic healing in patients with crohn's disease. Gastroenterology 2018; 155: 1045-1058.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Im Grundsatz ist diese Frage mit einem Nein zu beantworten. Die Auswahl des Biologikums erfolgt patientenindividuell anhand bisherigem Erkrankungsverlauf, Art der Vorbehandlung (inklusive möglicher Nebenwirkungen wie allergischen Reaktionen, Antikörperbildung oder Infektionen unter Therapie), Ausdehnung/Manifestation der Erkrankung inklusive perianaler Erkrankung, Erwartungen an den weiteren Verlauf.

Nur bei Risikofaktoren für einen schweren Verlauf wie beispielsweise jungem Erkrankungsalter, langstreckigem Dünndarmbefall oder perianalem M. Crohn gibt es in der deutschen Leitlinie eine Empfehlung für den kombinierten Einsatz von Infliximab und Azathioprin (1). Diese Patientengruppe sollte und wird im klinischen Alltag jedoch bereits frühzeitig intensiviert immunsupprimierend unter Einsatz von Biologika therapiert und sollte somit eigentlich nicht in die hier adressierte Gruppe fallen.

Literatur

1. 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): <https://www.dgvs.de/wissen/leitlinien/leitlinien-dgvs/morbus-crohn/> (letzter Zugriff: 16. August 2021). Konsultationsfassung vom Juni 2021.
2. Torres J, Bonovas S, Doherty G et al.: ECCO guidelines on therapeutics in crohn's disease: medical treatment. J Crohns Colitis 2020; 14: 4-22.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-230

Indikation gemäß Beratungsantrag

zur Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren haben oder diese nicht vertragen haben

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Die aktualisierte Fassung der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Morbus Crohn (MC), steht als Konsultationsfassung zur Verfügung und beschreibt in verschiedenen Empfehlungen die Behandlungsstandards bei diesen Patientengruppen¹. Aus inhaltlichen Gründen wird die formal noch gültige Leitlinie, die 2014 publiziert wurde, bei der Beantwortung der Fragen nicht berücksichtigt.

Bei Therapieversagen auf eine konventionelle Therapie (Budesonid, Steroidstoßtherapie) im akuten Schub wird zwischen einem **a) steroidabhängigem** und einem **b) steroidrefraktären** Verlauf unterschieden. Bezüglich der Therapie der steroidabhängigen Form des Morbus Crohn wird in der Leitlinie aufgeführt:

a) Steroidabhängiger M. Crohn:

Empfehlung 2.17 (neu)

Patient*innen mit einem steroidabhängigen M. Crohn sollten mit einem Thiopurinen, MTX oder einem TNF- α -Antikörper (im Falle von Infliximab ggf. kombiniert mit Thiopurinen), Ustekinumab oder Vedolizumab behandelt werden*.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

**Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben, impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz.*

Aufgrund fehlender Evidenzen priorisieren die Autoren der Leitlinie keines der genannten Medikamente im Absatz beim steroidabhängigen MC und stellen die verfügbaren Medikamente gleichwertig nebeneinander. So ist sowohl der Einsatz von Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin (Thioipurine), Methotrexat (MTX) wie auch Biologika möglich. Azathioprin (2,0 – 2,5 mg/kg KG/Tag) bzw. 6-Mercaptopurin (1,0 – 1,5 mg/kg KG/Tag) sind zur Remissionsinduktion mangels Effektivität nicht geeignet, wirken jedoch remissionserhaltend und weisen einen steroideinsparenden Effekt auf. Methotrexat stellt bei einem steroidabhängigen Erkrankungsverlauf eine geeignete Alternative zu Thiopurinen dar. Studien mit Biologika, die ausschließlich Patient*innen mit einem MC mit einem steroidabhängigen Verlauf eingeschlossen haben, liegen nicht vor.

Indikation gemäß Beratungsantrag

zur Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren haben oder diese nicht vertragen haben

Die Wirksamkeit von Adalimumab, Infliximab, Ustekinumab und Vedolizumab wurde jedoch bei Patient*innen mit moderatem bis schwerem M. Crohn mit unzureichendem Ansprechen oder bei Intoleranz einer konventionellen Therapie (Steroide u./o. Immunsuppressiva) gezeigt. Die genannten Substanzen waren bzgl. der Remissionsinduktion und -erhaltung sowohl bei Biologika-naiven als auch Biologika-erfahrenen Patient*innen effektiv. Direkte Vergleichsstudien der hier dargestellten Präparate (Immunsuppressiva und Biologika) liegen derzeit ebenfalls nicht vor.

Bezüglich der Therapie der steroidabhängigen Form des Morbus Crohn werden in der aktuellen MC-Leitlinie folgende Empfehlungen aufgeführt:

b) steroidrefraktärer M. Crohn

Empfehlung 2.12 (neu)

Der steroidrefraktäre M. Crohn mit mittlerer bis hoher Krankheitsaktivität sollte primär mit TNF- α -Antikörpern (im Falle von Infliximab ggf. kombiniert mit einem Thiopurin) oder Ustekinumab oder Vedolizumab behandelt werden*.

Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens

**Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben, impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz*

Um ein rasches Therapieansprechen zu erreichen, sollten Patient*innen mit einem steroidrefraktären Erkrankungsverlauf mit Biologika behandelt werden. Mehrere Metaanalysen von randomisierten klinischen Studien belegen die Wirksamkeit von TNF- α -Antikörpern bei Patient*innen, die unzureichend auf Steroide oder Immunsuppressiva angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. Ein aktueller, bei der Erstellung der Leitlinie noch nicht berücksichtigter systematischer Review mit Netzwerkmetanalyse konnte keinen Unterschied in der Wirksamkeit der in Deutschland zur Behandlung des MC zugelassenen Biologika finden, sodass eine Gleichwertigkeit angenommen wird und die Auswahl des Präparates nach individuellen Kriterien getroffen werden muss (2).

Zusätzlich bitten wir Sie um eine Einschätzung zu folgendem Anwendungsgebiet „Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben“. Was ist hier der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

In dieser Situation sind folgende Empfehlungen wichtig:

Indikation gemäß Beratungsantrag

zur Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren haben oder diese nicht vertragen haben

Empfehlung 2.5 (neu 2020)

Bei persistierender oder erneuter Aktivität eines M. Crohn sollte die bisherige Therapie optimiert werden (Prüfung der Adhärenz, Dosis, Dosierungsintervalle, Komedikation) bevor eine Umstellung der Therapie erfolgt.

Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens

Empfehlung 2.6 (neu 2020)

Bei Versagen der bisherigen Therapie sollten die Diagnosesicherheit geprüft, eine Re-Evaluierung der Erkrankungsaktivität und ein Ausschluss anderer Ursachen einer klinischen Verschlechterung erfolgen, sowie der Einsatz anderer, bisher nicht verwendeter Wirkprinzipien oder chirurgischer Therapieoptionen interdisziplinär diskutiert werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Sollte durch eine Dosisoptimierung keine Remission erreicht werden, sollte der Einsatz eines bisher nicht verwendeten Wirkprinzips zum Einsatz kommen. Auf Grund von fehlenden randomisierten Studien, welche die Wirksamkeit der verschiedenen Wirkprinzipien (TNF- α -Antikörper, Ustekinumab, Vedolizumab) direkt miteinander vergleichen, gibt es keine klare Empfehlung über die zu verwendende Therapiesequenz.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Neben dem Schweregrad des akuten Schubes (Behandlung von „mittelschwerem bis schwerem aktiven Morbus Crohn bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren“) besitzt das Befallsmuster, das Erkrankungsalter und das Vorhandensein von extraintestinalen Komplikationen in der Behandlungsentscheidung eine Bedeutung. So wird z. B. bei Patienten mit einem auf das terminale Ileum beschränkten MC die Operation der Behandlung mit Infliximab gleichgestellt.

Empfehlung 2.13 (neu)

Bei einem isolierten Befall der Ileozökalregion, kurzer Anamnese und fehlendem Ansprechen auf Steroide ist das operative Vorgehen (Ileozökalresektion) verglichen mit der Therapie mit Infliximab als gleichwertig anzusehen.

Expertenkonsens, Empfehlung, Konsens

Klug Entscheiden

Indikation gemäß Beratungsantrag

zur Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren haben oder diese nicht vertragen haben

Die Evidenz zur früh-elektiven Ileozökalresektion bei der limitierten Ileitis terminalis Crohn („auf den Endteil des Dünndarms beschränkter MC“) konnte in jüngster Vergangenheit durch prospektive randomisierte Studien weiter ausgebaut werden. Eine hohe Aussagekraft hat eine im Jahre 2017 publizierte randomisierte Multicenter-Studie (LIR!C Trial), die die laparoskopische Ileozökalresektion mit einer Monotherapie mit Infliximab bei der Ileitis terminalis Crohn verglich (3, 4.) Auf Grundlage dieser neuen Evidenzlage sollte bei einem isolierten Crohn-Befall in der Ileozökalregion die chirurgische Resektion als gleichwertige Alternative zur medikamentösen Therapie betrachtet werden und Patient*innen dementsprechend über beide Therapiemöglichkeiten aufgeklärt werden.

Weitere Risikofaktoren bzw. Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen ergeben sich wie folgt:

Empfehlung 2.11 (neu)

M. Crohn-Patient*innen mit ausgedehntem Dünndarmbefall und/oder Befall des oberen GI-Traktes sollten initial mit systemisch wirkenden Steroiden behandelt werden. Eine frühzeitige immunsuppressive Therapie oder Therapie mit TNF- α -Antikörpern (im Falle von Infliximab ist die Kombination mit Thiopurinen zu erwägen), Ustekinumab oder Vedolizumab sollten erwogen werden*.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

**Die Medikamente sind alphabetisch gereiht. Wenn nicht anders angegeben, impliziert diese Reihung keine Priorisierung für den klinischen Einsatz.*

Empfehlung 3.9 (neu)

Bei Risikofaktoren wie beispielsweise jungem Erkrankungsalter, langstreckigem Dünndarmbefall oder perianalem M. Crohn kann unter Nutzen-/Risikoabwägung eine Kombinationstherapie von Infliximab und Thiopurinen gegenüber einer Infliximab-Monotherapie auch zur Remissionserhaltung eingesetzt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung offen, starker Konsens

Ein ausgedehnter Befall des Dünndarmes oder des oberen Gastrointestinaltraktes ist ein Prädiktor für einen ungünstigen Verlaufes. Aufgrund der Langzeitfolgen eines ausgedehnten Dünndarmbefalls mit resultierender Malabsorption und der Gefahr eines Kurzdarmsyndroms nach (wiederholten) chirurgischen Eingriffen sowie des Risikos wiederholter Steroidtherapie wird bei betroffenen Patient*innen eine frühzeitige intensivierte Therapie mit Biologika und Immunsuppressiva empfohlen. Ebenso gilt ein junges Erkrankungsalter sowie perianale Manifestation als Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf. Bei einer hohen Krankheitsaktivität kann eine Kombinationstherapie von Infliximab und Thiopurinen angewendet

Indikation gemäß Beratungsantrag

zur Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren haben oder diese nicht vertragen haben

werden. Diese Empfehlung basiert ganz wesentlich auf den Ergebnissen der SONIC-Studie in der die Kombination von Infliximab und Azathioprin gegenüber der Monotherapie von Azathioprin und Infliximab untersucht wurde (5).

Empfehlung 5.16 (modifiziert 2020)

Zur Behandlung der peripheren Arthritiden sollten Sulfasalazin, Methotrexat oder TNF- α -Antikörper eingesetzt werden.

Evidenzgrad 2, Empfehlungsgrad B, starker Konsens

Empfehlung 5.17 (neu)

Axiale Spondylarthritiden sollten mit TNF- α -Antikörpern behandelt werden.

Expertenkonsens, Empfehlung, starker Konsens

Periphere Spondyloarthritiden sprechen sehr gut auf Sulfasalazin, Methotrexat und TNF- α -Antikörper an, während Sulfasalazin und Methotrexat bei axialen Spondyloarthritiden unwirksam sind und daher TNF- α -Antikörper empfohlen werden. Studien zur Therapie von Arthritiden bei CED liegen nur für Infliximab, aber nicht für Basistherapeutika vor. Sulfasalazin, Methotrexat und TNF- α -Antikörper und haben ihre Wirksamkeit bei rheumatoider Arthritis gezeigt. Als Extrapolation können diese Medikamente auch bei CED-assoziierten Arthritiden eingesetzt werden.

Referenzen:

- 1) Sturm A et al., Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechsel-krankheiten (DGVS). Living Guideline. Juni 2021 – AWMF-Registernummer: 021-004. https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2021/07/Leitlinie-LL-MC_Konsultationsfassung_Stand-06.07.2021.pdf. (letzter Aufruf 22.08.2021)
- 2) Wu G et al., Systematic Review and Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy and Safety of Biosimilars, Biologics and JAK1 Inhibitors for Active Crohn Disease. Front Pharmacol 2021 Apr 14;12:655865. doi: 10.3389/fphar.2021.655865.eCollection 2021.

Indikation gemäß Beratungsantrag	
zur Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren haben oder diese nicht vertragen haben	
3)	Ponsioen, C.Y., et al., Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicentre trial. <i>Lancet Gastroenterol Hepatol</i> , 2017. 2 (11): p. 785-792.
4)	Stevens, T.W., et al., Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: retrospective long-term follow-up of the LIR!C trial. <i>Lancet Gastroenterol Hepatol</i> , 2020. 5 (10): p. 900-907.
5)	Colombel, J.F., et al., Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. <i>N Engl J Med</i> , 2010. 362 (15): p. 1383-95.