

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Risankizumab

Vom 22. November 2019

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Risankizumab (Skyrizi™) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	13
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	14
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	15
2.4 Therapiekosten	16
3. Bürokratiekosten	21
4. Verfahrensablauf	21

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 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Risankizumab ist der 1. Juni 2019. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 2. Mai 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. September 2019 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 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 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 (Skyrizi™) gemäß Fachinformation

Skyrizi wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie infrage kommen.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen.
 - Adalimumab oder Guselkumab oder Ixekizumab oder Secukinumab

- b) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.
 - Adalimumab oder Brodalumab oder Guselkumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder 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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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. Patientenpopulation a)

Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen, sind grundsätzlich die Biologika Adalimumab, Brodalumab, Certolizumab Pegol, Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab und Tildrakizumab zugelassen.

Patientenpopulation b)

Für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, sind grundsätzlich die *TNF-alpha-Inhibitoren* Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept und Infliximab, die *Interleukin-Antagonisten* Brodalumab, Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab, Tildrakizumab und Ustekinumab, der *Phosphodiesterase-Inhibitor* Apremilast sowie der Wirkstoff Dimethylfumarat zugelassen.

- zu 2. Im vorliegenden Anwendungsgebiet kommen keine nicht-medikamentösen Therapien in Betracht.

- zu 3. Im hier zu betrachtenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Apremilast vom 6. August 2015.
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Secukinumab vom 27. November 2015.
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Secukinumab vom 17. August 2017.
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Ixekizumab vom 17. August 2017.
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Brodalumab vom 1. März 2018.
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Dimethylfumarat vom 16. März 2018.
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Guselkumab vom 17. Mai 2018.
- Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Tildrakizumab vom 2. Mai 2019.

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Gemäß Zulassung sind jene Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird das zu bewertende Anwendungsgebiet in zwei Patientengruppen unterteilt: Patientengruppe a) umfasst erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen. Patientengruppe b) umfasst erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Änderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Jeweils auf Basis einer direkt vergleichenden Studie wurde gezeigt, dass eine Biologika-Therapie mit den *Interleukin-Inhibitoren* Guselkumab, Ixekizumab oder Secukinumab bezüglich des therapielevanten Nutzens einer Therapie mit Fumarsäureestern deutlich überlegen ist. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurden die drei genannten Biologika im Teilanwendungsgebiet der systemischen First-Line-Therapie jeweils mit einem Zusatznutzen im Ausmaß beträchtlich bewertet. Auf Basis dieser bewerteten Studien kann nicht mehr abgeleitet werden, dass für Patienten ohne bisherige systemische Therapie eine medikamentöse Intervention mit Fumarsäureestern als gleichermaßen zweckmäßig mit einer Behandlung mit Biologika eingestuft werden kann. Aus diesen Studienergebnissen sowie der zwischenzeitlich etablierten Versorgungspraxis und den Stellungnahmen der klinischen Fachgesellschaften zeigt sich, dass die konventionellen und die biologischen Therapien unterschiedliche Patientenkollektive adressieren. In Anlehnung an die deutsche Leitlinie zur Behandlung der Plaque-Psoriasis² wird daher differenziert zwischen Patienten, bei denen die systemische Therapie mit einem konventionellen Wirkstoff begonnen wird und Patienten, bei denen konventionelle First-Line-Therapien keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten lassen, weshalb die systemische First-Line-Therapie nicht mit einem konventionellen Wirkstoff begonnen wird. Derzeit sind als nicht konventionelle Wirkstoffe in dieser Therapielinie ausschließlich Biologika zugelassen. Da für die Behandlung mit dem *Interleukin-23-Antagonisten* Risankizumab in der systemischen First-Line-Therapie nur jene Patienten infrage kommen, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie keine konventionelle Therapie, sondern die Behandlung mit einem Biologikum angezeigt ist, sind nur diese Patienten von der Zielpopulation (entsprechend der Patientenpopulation a) umfasst.

Im Umkehrschluss entsprechen Patienten, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie eine Behandlung mit einem konventionellen Wirkstoff (z.B. Fumarsäureester, Methotrexat oder Ciclosporin) angezeigt ist, nicht der Zielpopulation eines Biologikums. Demzufolge stellen diese Patienten keine geeignete Vergleichsgruppe zur Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab dar.

Patientenpopulation a)

Die deutsche Leitlinie zur Behandlung der Plaque-Psoriasis² empfiehlt für Patienten in der systemischen First-Line-Therapie, bei denen konventionelle First-Line-Therapien (z.B. Fumarsäureester, Methotrexat, Ciclosporin) keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten lassen, die Behandlung mit dem *TNF-alpha-Inhibitor* Adalimumab oder dem *Interleukin-Inhibitor* Secukinumab.

Erst nach Fertigstellung der genannten Leitlinie wurden die Biologika Brodalumab, Guselkumab, Ixekizumab und Tildrakizumab in Deutschland zugelassen, so dass diese in den Empfehlungen nicht berücksichtigt werden konnten.

² Nast A, Amelunxen L, Augustin M, Boehncke WH, Dressler C, Gaskins M, et al. S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris; Update 2017 [online]. AWMF-Registernr. 013-001. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; 2017. [Zugriff: 07.10.2019]. URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-001_S3_Therapie_Psoriasis-vulgaris_2017-12.pdf.

Die *Interleukin-Inhibitoren* Brodalumab, Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab und Tildrakizumab wurden im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V im Teilanwendungsgebiet der systemischen First-Line-Therapie bewertet. Dabei konnten Guselkumab, Ixekizumab und Secukinumab einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Fumarsäureestern zeigen. Demzufolge sind die genannten Biologika für Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen, als zweckmäßig anzusehen. Somit sind neben Adalimumab und Secukinumab auch Guselkumab und Ixekizumab Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die *Interleukin-Antagonisten* Brodalumab und Tildrakizumab konnten hingegen im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V jeweils keinen Zusatznutzen gegenüber den Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigen, sodass diese nicht als gleichermaßen zweckmäßige Therapiealternativen angesehen werden.

Vor dem Hintergrund der verfügbaren Evidenz werden daher für Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen, die Biologika Adalimumab, Guselkumab, Ixekizumab und Secukinumab als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Fortführung einer unzureichenden Therapie nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Patientenpopulation b)

Patientengruppe b) umfasst Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Dies bezieht sich sowohl auf konventionelle Wirkstoffe als auch auf Biologika.

Gemäß der deutschen Leitlinie zur Behandlung der Plaque-Psoriasis² werden für Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, die Biologika Adalimumab, Infliximab, Secukinumab und Ustekinumab empfohlen. Ebenfalls erwähnt werden die Wirkstoffe Etanercept und Apremilast. Allerdings wird sowohl für Etanercept als auch für Apremilast eine schwächere Empfehlung ausgesprochen. Es zeigt sich für Etanercept anhand der vorliegenden Evidenz eine geringere Wirksamkeit gegenüber den anderen in dieser Indikation zugelassenen Biologika. Vor dem Hintergrund der Verfügbarkeit von wirksameren Alternativen mit guter Evidenzlage wird Etanercept nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im zu betrachtenden Anwendungsgebiet angesehen. Für den *Phosphodiesterase-Inhibitor* Apremilast konnte im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V kein Zusatznutzen gegenüber den als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Biologika festgestellt werden, weshalb dieser ebenfalls nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst ist.

Die *Interleukin-Antagonisten* Brodalumab, Guselkumab, Ixekizumab und Secukinumab erhielten im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für die Behandlung von Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, einen Zusatznutzen und sind inzwischen in der Versorgung etabliert. Daher sind diese Wirkstoffe neben Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für den *Interleukin-Antagonisten* Tildrakizumab konnte im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden.

Vor dem Hintergrund der verfügbaren Evidenz werden daher für Patienten, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, die Biologika Adalimumab, Brodalumab, Guselkumab, Infliximab, Ixekizumab, Secukinumab und Ustekinumab als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien bestimmt. Dabei ist zu

berücksichtigen, dass die Fortführung einer unzureichenden Therapie nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Risankizumab wie folgt bewertet:

- a) Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Risankizumab in der Patientenpopulation a) die Ergebnisse der Studie M16-178 vorgelegt.

Bei der Studie M16-178 handelt es sich um eine randomisierte, offene Parallelgruppenstudie, in der Risankizumab im Vergleich zu Fumarsäureester bei erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die bislang keine systemische Therapie erhalten haben, untersucht wurde. Der Schweregrad der Plaque-Psoriasis wurde definiert als PASI > 10, BSA > 10 % und DLQI > 10. Eingeschlossen wurden Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes für eine systemische Therapie infrage kommen und die für eine Therapie mit konventionellen Wirkstoffen wie Fumarsäureester, Ciclosporin, Methotrexat oder Fototherapie geeignet sind. Die Patienten sollten weiterhin ein unzureichendes Ansprechen, eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber bisherigen topischen Therapien aufweisen.

In die Studie M16-178 wurden 120 Patienten im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die Studienarme Risankizumab (N = 60) und Fumarsäureester (N = 60) randomisiert. Eine Stratifizierung erfolgte in der Studie nach vorangegangener Fototherapie, wobei eine solche Vortherapie maximal bei 20 % der eingeschlossenen Patienten erlaubt war. Die Studie umfasste eine Screeningphase (30 Tage), der sich eine 24-wöchige, offene Behandlungsphase anschloss.

Der primäre Endpunkt der Studie war PASI 90 zu Woche 24. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Remission (PASI 100), Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Rahmen einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse erfolgte im September 2018 für die Patientenpopulation a) eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (*siehe Ausführungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie*). Gemäß dieser Änderung wie auch der aktuellen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Beschluss zu Tildrakizumab vom 2. Mai 2019 stellen Fumarsäureester keine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr dar. Der Vergleich von Risankizumab gegenüber Fumarsäureestern ist daher für die vorliegende Bewertung nicht relevant.

Zudem erfolgte mit der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auch eine neue Zusammensetzung der Patientenpopulation a). Gemäß der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst Patientenpopulation a) erwachsene Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen. In die Studie M16-178 wurden jedoch explizit Patienten eingeschlossen, die für eine erstmalige systemische Therapie mit einem konventionellen Wirkstoff (z.B.

Fumarsäureester, Methotrexat oder Ciclosporin) geeignet sind. Somit entspricht die eingeschlossene Patientenpopulation nicht den Patienten der Patientenpopulation a).

Da die Studie M16-178 keine Daten gegenüber der aktuell bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie liefert und zudem die eingeschlossenen Patienten nicht der Patientenpopulation a) entsprechen, kann die Studie nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Risankizumab herangezogen werden. Dennoch werden die Ergebnisse der Studie M16-178 ergänzend dargestellt.

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Studie M16-178 ergänzend dargestellt, die einen Vergleich von Risankizumab gegenüber Fumarsäureestern zeigt:

Mortalität

Bis Woche 24 traten in der Studie M16-178 keine Todesfälle auf.

Morbidität

Für den Endpunkt Remission, ermittelt über den PASI 100, zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Risankizumab gegenüber Fumarsäureestern (RR 9,91 [95%-KI 3,20; 30,71]; p-Wert < 0,001). Auch anhand des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des PASI-Scores von Studienbeginn zu Woche 24 um jeweils 75 % (PASI 75) bzw. 90 % (PASI 90) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Risankizumab gegenüber Fumarsäureestern (PASI 75: RR 1,96 [95 %-KI 1,51; 2,54]; p-Wert < 0,001; PASI 90: RR 8,36 [95 %-KI 3,88; 18,00]; p-Wert < 0,001).

Diese positiven Effekte spiegeln sich auch in der patientenberichteten Symptombefreiung wider: Für die Endpunkte PSS-Juckreiz, PSS-Schmerz, PSS-Rötung und PSS-Brennen der patientenberichteten Symptombefreiung zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Risankizumab gegenüber Fumarsäureestern. Weitere Vorteile zugunsten von Risankizumab zeigen sich in den Endpunkten „Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (PSSI 0)“, „Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI 0)“ sowie dem Gesundheitszustand der Patienten gemessen anhand der EQ-5D VAS.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der vorliegenden Studie anhand des DLQI und des SF-36 erhoben.

Für den DLQI (DLQI 0 oder 1) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Risankizumab gegenüber Fumarsäureestern.

Für den SF-36 werden der körperliche Summenscore (PCS) und der psychische Summenscore (MCS) einzeln betrachtet. Berücksichtigt wird jeweils die Mittelwertdifferenz der Änderung von Studienbeginn bis Behandlungswoche 24. Bei Betrachtung der Mittelwertdifferenzen zeigt sich sowohl für den PCS als auch den MCS ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Risankizumab gegenüber Fumarsäureestern. Da sowohl beim PCS als auch beim MCS das Konfidenzintervall für das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereiches [-0,2; 0,2] liegt, wird dies jeweils als relevanter Effekt interpretiert.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die spezifischen UEs Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, inklusive der zugehörigen PTs Diarrhö, Schmerzen Oberbauch, Abdominalschmerz und Übelkeit), Gefäßerkrankungen (SOC, inklusive des zugehörigen PTs Hitzegefühl) und Erkrankungen

des Nervensystems (SOC) zeigt sich hingegen jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Risankizumab.

- b) Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, liegt für Risankizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Basis der Nutzenbewertung für Patientenpopulation b) sind die beiden Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 bzw. deren Metaanalyse zu Woche 52.

Bei den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Parallelgruppenstudien mit identischem Protokoll (Zwillingsstudien). In den Studien wird Risankizumab im Vergleich zu Placebo und Ustekinumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis untersucht. Der Schweregrad der Erkrankung wurde in beiden Studien anhand der Kriterien Körperoberfläche (Body Surface Area [BSA]) $\geq 10\%$, Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 12 und Static Physician's Global Assessment (sPGA) ≥ 3 definiert.

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

Das Design der beiden Studien umfasste eine Screeningphase (1 bis 6 Wochen), der sich eine 52-wöchige, verblindete Behandlungsphase (letzte Dosis der Studienmedikation in Woche 40) anschloss. Die Patienten konnten im Anschluss entweder die Studienteilnahme beenden oder an einer offenen Extensionsstudie (Studie M15-997) teilnehmen. Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Daten zum Behandlungsende nach 52 Wochen.

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

Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation

In beide Studien wurden Patienten eingeschlossen, für die nach Einschätzung des Prüfarztes eine systemische Therapie oder Fototherapie infrage kommt. Die Einschlusskriterien waren demnach in beiden Studien nicht auf Patienten der vorliegenden Fragestellung b) eingeschränkt. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind daher nur jene Patienten relevant, bei denen eine systemische Therapie unzureichend angesprochen hat oder die diese nicht vertragen haben.

Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass für Ustekinumab länderspezifisch unterschiedliche Zulassungen bestehen. In die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 wurden daher Patienten eingeschlossen, die für eine Therapie mit Ustekinumab gemäß lokaler Fachinformationen geeignet sind. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden jedoch nur die Ergebnisse jener Patienten herangezogen, die gemäß der deutschen Zulassung für eine Therapie mit Ustekinumab in Frage kommen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer gebildete Teilpopulation umfasst dennoch auch Patienten, die zuvor noch keine systemische Therapie erhalten haben (UltIMMa-1: n = 15; UltIMMa-2: n = 13) und somit nicht der vorliegenden Fragestellung b) zuzuordnen sind. Der Anteil dieser therapienaiven Patienten (10,8 %) macht jedoch weniger als 20 % der Teilpopulation aus und stellt die Übertragbarkeit der Ergebnisse nicht infrage. Die vom pharmazeutischen Unternehmer gebildete Teilpopulation kann daher für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden. Diese entspricht für beide Studien etwa einem Drittel der ursprünglich auf die Studienarme randomisierten Patienten. Sie umfasst n = 100 (UltIMMa-1) bzw. n = 90 (UltIMMa-2) Patienten im Risankizumab-Arm und n = 34 (UltIMMa-1) bzw. n = 36 (UltIMMa-2) Patienten im Ustekinumab-Arm.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Bis Woche 52 traten in den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 keine Todesfälle auf.

Morbidität

Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

Der PASI stellt im deutschen Versorgungskontext ein Standardinstrument zur Einstufung des Schweregrades durch den Arzt dar und ist für die Diagnosestellung bzw. Verlaufskontrolle der Krankheitsschwere in der Versorgung von großer Relevanz. Der PASI dient in Verbindung mit anderen Instrumenten zur Ermittlung des Schweregrades der Psoriasis-Erkrankung. Die Symptome Rötung, Dicke und Schuppung der Haut werden jeweils für die Körperregionen Kopf, Rumpf, Arme und Beine vom Arzt mit einem Score zwischen 0 (nicht vorhanden) und 4 (sehr schwer) bewertet. Der Anteil der betroffenen Körperoberfläche wird durch den Prüfarzt prozentual zur Gesamtoberfläche der Körperregion geschätzt. Basierend auf der Bewertung der Symptome und der Einschätzung der betroffenen Körperoberfläche wird ein Gesamtscore gebildet. Der PASI-Score kann zwischen 0 (keine Psoriasis-Anzeichen) und 72 liegen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PASI-Scores von Studienbeginn zu Woche 52 um jeweils 100 % (PASI 100), 90 % (PASI 90) und 75 % (PASI 75) herangezogen.

Remission (PASI 100)

Eine Remission (PASI 100) wird als patientenrelevant betrachtet. Zu Woche 52 erreichten 64 % (UltIMMa-1) bzw. 62 % (UltIMMa-2) der Patienten im Risankizumab-Arm einen PASI 100 und damit eine vollständige Remission; im Ustekinumab-Arm waren es hingegen nur 15 % (UltIMMa-1) bzw. 31 % (UltIMMa-2).

In der Metaanalyse beider Studien zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Risankizumab.

PASI 75- und PASI 90-Response

Auch ein PASI 75- bzw. PASI 90-Response wird als patientenrelevant gewertet. Über den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PASI-Scores von Studienbeginn zu Woche 52 um jeweils 75 % (PASI 75) bzw. 90 % (PASI 90) zeigen sich anhand der Metaanalysen beider Studien jeweils statistisch signifikante Vorteile für Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

Patientenberichtete Symptomfreiheit – erhoben mittels PSS-Juckreiz 0, PSS-Schmerz 0, PSS-Rötung 0 und PSS-Brennen 0

Bei der Psoriasis Symptom Scale (PSS) handelt es sich um einen von Patienten ausgefüllten Fragebogen zur Erhebung des Schweregrads der Symptome Juckreiz, Schmerz, Rötung und Brennen in den letzten 24 Stunden, jeweils anhand einer Skala von 0 (keine Symptome) bis 4 (sehr schwere Symptome). Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für alle Endpunkte die Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit Symptomfreiheit (PSS von 0) zu Woche 52 herangezogen.

Dabei zeigt sich in der Metaanalyse für die Endpunkte PSS-Juckreiz, PSS-Schmerz, PSS-Rötung und PSS-Brennen der patientenberichteten Symptomfreiheit jeweils ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

Symptomatik Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (NAPSI-Finger 0)

Der Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) ist ein validiertes Instrument zur Bewertung und Schweregradeinteilung einer Nagel-Psoriasis durch den Prüfarzt. Die Erscheinungsfreiheit der Nägel (NAPSI von 0) wird als patientenrelevant eingeschätzt. Der Endpunkt wurde im Studienverlauf ausschließlich bei Patienten erhoben, die zu Studienbeginn eine Nagelpsoriasis (NAPSI-Finger > 0) hatten.

Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Fingernägel (NAPSI-Finger 0) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Symptomatik Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (PSSI 0)

Der Psoriasis Scalp Severity Index (PSSI) ist ein Instrument zur Beurteilung der Kopfhautpsoriasis. Dabei wird die Kopfhaut auf die Symptome Rötung, Induration und Schuppung untersucht. Das Ausmaß der betroffenen Hautoberfläche als auch die Schwere der Hautveränderungen werden ähnlich zum PASI ermittelt. Daraus ergibt sich ein Gesamtwert, der zwischen 0 (keine Kopfhautpsoriasis) und 72 (sehr schwere Kopfhautpsoriasis) liegen kann. Die Erfassung der Beteiligung im Bereich der Kopfhaut wird als patientenrelevant eingeschätzt, insbesondere die Erscheinungsfreiheit an der Kopfhaut (PSSI von 0). Bei anderen Ausprägungen der Skala bleibt die Beeinträchtigung der Patienten durch die restlichen Symptome unklar. In die Auswertung zum Anteil der Patienten mit einem PSSI 0 gingen nur Patienten ein, die bereits zu Studienbeginn eine Kopfhautpsoriasis (PSSI > 0) aufwiesen.

Für den Endpunkt Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut (PSSI 0) zeigt sich in der Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Die Erhebung des Gesundheitszustands erfolgte über die VAS des EQ-5D. Hierbei schätzt der Patient den aktuellen Gesundheitszustand auf einer VAS von 0 mm bis 100 mm ein. Dabei steht 0 mm für den schlimmsten und 100 mm für den besten denkbaren Gesundheitszustand.

Die Erfassung des Gesundheitszustands mittels einer VAS wird als patientenrelevant eingestuft. Für die Nutzenbewertung wird die Auswertung zur mittleren Änderung des Gesundheitszustands von Studienbeginn zu Woche 52 herangezogen.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS zeigt sich in der Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

Lebensqualität

Dermatology Life Quality Index (DLQI)-Response

Beim DLQI handelt es sich um einen validierten Fragebogen zur Ermittlung der krankheitsspezifischen gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Patienten mit dermatologischen Erkrankungen. Erfasst werden 10 Items zu 6 Domänen: Symptome und Befinden, tägliche Aktivitäten, Freizeit, Arbeit und Schule, persönliche Beziehungen und Behandlung; der Fragebogen wird vom Patienten ausgefüllt. Jedes Item hat 4 Antwortkategorien, die von 0 (gar nicht) bis 3 (sehr stark) gehen. Daraufhin wird ein Gesamtscore gebildet (Werte von 0 bis 30). Je niedriger der Score, desto besser ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Ein DLQI von 0 oder 1 zeigt eine kaum oder nicht mehr beeinträchtigte Lebensqualität.

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität über den DLQI wird als patientenrelevant eingestuft. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum Anteil der Patienten mit einem DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52 herangezogen

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen über den DLQI zeigt sich in der Metaanalyse der Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

Nebenwirkungen

SUE

Für den patientenrelevanten Endpunkt SUE zeigt sich in beiden Studien zu Woche 52 kein statistisch signifikanter Vor- oder Nachteil für Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

Abbruch wegen UE

Für den patientenrelevanten Endpunkt „Abbruch wegen UE“ zeigen sich zu Woche 52 ebenfalls in beiden Studien weder Vor- noch Nachteile für Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

Spezifische UE

Für den Endpunkt „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zeigt sich in beiden Studien zu Woche 52 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Gesamtbewertung

Für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, zeigt sich in der Endpunktkategorie Morbidität sowohl in der Remission anhand des PASI 100 als auch in der Verbesserung des PASI-Scores um 75 % bzw. 90 % zu Woche 52 jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Risankizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ustekinumab. Diese positiven Effekte spiegeln sich auch in der patientenberichteten Symptommfreiheit wider: Für die Endpunkte PSS-Juckreiz, PSS-Schmerz, PSS-Rötung und PSS-Brennen der patientenberichteten Symptommfreiheit zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Risankizumab gegenüber Ustekinumab. Weitere Vorteile zugunsten von Risankizumab zeigen sich in den Endpunkten „Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut“ sowie dem Gesundheitszustand der Patienten gemessen anhand der EQ-5D VAS.

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich anhand des DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52 ebenfalls positive Effekte zugunsten einer Therapie mit Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich für Risankizumab gegenüber Ustekinumab weder ein Vor- noch ein Nachteil.

In der Gesamtschau werden die positiven Effekte von Risankizumab auf die untersuchten Morbiditätsendpunkte sowie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ohne Nachteile im Nebenwirkungsprofil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie als bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bewertet und das Ausmaß des Zusatznutzens als beträchtlich eingestuft.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt mit den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 auf Basis von zwei randomisierten, doppelblinden und direktvergleichenden Phase-III-Studien. Aus den Studien war jedoch jeweils nur etwa ein Drittel der eingeschlossenen Patienten für die Nutzenbewertung relevant, die aufgrund der Vortherapien die Charakteristika der Patientenpopulation b) erfüllten und gemäß der deutschen Zulassung für eine Therapie mit Ustekinumab geeignet waren.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der hohen und differentiellen Anteile an Patienten, die mittels Non-Responder Imputation (NRI) ersetzt wurden, als potentiell hoch verzerrt eingestuft. Für den Endpunkt PASI 100, die Endpunkte zur patientenberichteten Symptombefreiheit (PSS-Juckreiz, PSS-Schmerz, PSS-Rötung und PSS-Brennen) sowie zum DLQI der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden daher ergänzend Sensitivitätsanalysen ausgewertet, bei denen fehlende Werte zum einen durch Last Observation carried forward (LOCF) und zum anderen durch Multiple Imputation (MI) ersetzt wurden. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen weisen gegenüber der primären NRI-Analyse konsistente Effekte vergleichbarer Größenordnung auf. Somit konnte anhand der Sensitivitätsanalysen gezeigt werden, dass die Ergebnisse robust sind. Trotz des hohen Verzerrungspotentials auf Endpunktebene wird daher von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen.

Insgesamt erfolgt eine Einstufung der Aussagesicherheit auf einen Beleg.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Skyrizi™ mit dem Wirkstoff Risankizumab. Risankizumab ist zugelassen für die Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die für eine systemische Therapie in Frage kommen.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

a) Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen

und

b) erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Zu Patientengruppe a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA die Biologika Adalimumab, Guselkumab, Ixekizumab und Secukinumab als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer keine vergleichenden Daten gegenüber einem Wirkstoff der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Somit liegen

für die Bewertung des Zusatznutzens von Risankizumab keine geeigneten Daten für erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen, vor. In der Gesamtschau ist ein Zusatznutzen daher nicht belegt.

Zu Patientengruppe b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA die Biologika Adalimumab, Brodalumab, Guselkumab, Infliximab, Ixekizumab, Secukinumab und Ustekinumab als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die beiden RCTs UltIMMa-1 und UltIMMa-2 vor, in denen Risankizumab gegenüber Ustekinumab über einen Zeitraum von 52 Wochen verglichen wurde.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich zu Woche 52 sowohl in der Remission anhand des PASI 100 als auch in der Verbesserung des PASI-Scores um 75 % bzw. 90 % jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Risankizumab. Diese positiven Effekte spiegeln sich auch in der patientenberichteten Symptombefreiung PSS-Juckreiz, PSS-Schmerz, PSS-Rötung und PSS-Brennen wider. Weitere statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Risankizumab zeigen sich in den Endpunkten „Erscheinungsfreiheit der Kopfhaut“ sowie dem Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS.

In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ergeben sich anhand des DLQI von 0 oder 1 zu Woche 52 ebenfalls positive Effekte zugunsten einer Therapie mit Risankizumab gegenüber Ustekinumab.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigt sich für Risankizumab gegenüber Ustekinumab weder ein Vor- noch ein Nachteil.

Somit ergeben sich für Risankizumab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ausschließlich positive Effekte in der Morbidität und Lebensqualität ohne Nachteile im Nebenwirkungsprofil. In der Gesamtschau wird daher ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber Ustekinumab festgestellt.

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

Bei den Patientenzahlen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Patientenpopulation a)

Den Angaben zur Patientenpopulation a) werden Daten des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Stellungnahmeverfahren zu Grunde gelegt.

In Analogie zum Beschluss des G-BA zu Secukinumab im Indikationsgebiet Plaque-Psoriasis aus dem Jahr 2015 geht der pharmazeutische Unternehmer von 19.800 bis 137.300 erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis aus, die für eine systemische und / oder Fototherapie geeignet sind. Patientenpopulation a) umfasst jedoch nur jene Patienten, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie in Frage kommen. Patienten hingegen, für die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie die Behandlung mit einem konventionellen Wirkstoff (z.B. Fumarsäureester) angezeigt ist, sind nicht von der Patientenpopulation a) umfasst.

Zur Berechnung der Anzahl der Patienten der Gruppe a) werden Daten des Deutschen Psoriasis-Register PsoBest vom Kompetenzzentrum für Versorgungsforschung in der Dermatologie herangezogen. Zunächst wurden die Patienten mit erstmaliger systemischer

Therapie identifiziert. Anschließend folgte eine Bestimmung des Anteils derjenigen Patienten, die im Rahmen der erstmaligen systemischen Therapie ein Biologikum erhalten haben. Bei diesen Patienten ist davon auszugehen, dass eine konventionelle Therapie keinen ausreichenden Therapieerfolg erwarten ließ und sie deshalb zur Patientenpopulation a) zählen.

Berechnungen hingegen, die auf Basis von Apothekenabgabedaten der Datenbank IMS LRx beruhen, werden zur Bestimmung der Patientenzahlen nicht berücksichtigt, da die Methodik unzureichend beschrieben ist und die der Datenbank zugrunde liegenden Rezeptdaten keine Informationen zur Diagnose beinhalten. Im Vergleich zur Auswertung der Daten des Registers PsoBest ist die Analyse der Datenbank IMS LRx daher als weniger aussagekräftig anzusehen.

Anhand der Auswertung der Daten des PsoBest-Registers wurde ein Anteil von 17,8 % der Patienten mit erstmaliger Systemtherapie identifiziert, die im Rahmen der erstmaligen systemischen Therapie ein Biologikum erhielten. Es kann angenommen werden, dass dieser Anteilswert leicht überschätzt ist, da am PsoBest-Register eher Schwerpunktpraxen und Behandlungszentren teilnehmen, in denen eine überdurchschnittlich häufige Verordnung von Biologika stattfinden dürfte. Den ermittelten Anteilswert überträgt der pharmazeutische Unternehmer auf die Ausgangsbasis von 19.800 bis 137.300 erwachsenen Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis aus, die für eine systemische und / oder Fototherapie geeignet sind. Dieser Schritt führt ebenfalls zu einer Überschätzung der Anzahl der Patientenpopulation a), da der ermittelte Anteilswert auf die Anzahl jener Patienten bezogen werden müsste, die erstmals eine systemische Therapie erhalten haben.

Patientenpopulation b)

Die Patientenzahlen für Patientenpopulation b) beziehen sich auf den Beschluss des G-BA zu Apremilast im Indikationsgebiet Plaque-Psoriasis aus dem Jahr 2015.

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) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 20. September 2019):

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

Bei Patienten, die nach 16 Wochen der Behandlung kein Ansprechen 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: 1. November 2019).

Es wird für die Abbildung der Kosten rechnerisch für alle Arzneimittel ein Jahr angenommen. Dabei bleibt unberücksichtigt, dass gegebenenfalls die Behandlung früher aufgrund eines Nicht-Ansprechens oder aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen wird. Die Abbruchkriterien entsprechend der Fachinformation der einzelnen Wirkstoffe sind bei der Anwendung der Arzneimittel zu berücksichtigen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Risankizumab	kontinuierlich; alle 12 Wochen	4,3	1	4,3 ³
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
Adalimumab	kontinuierlich; alle 2 Wochen	26	1	26
Guselkumab	kontinuierlich, alle 8 Wochen	6,5	1	6,5
Ixekizumab	kontinuierlich; alle 4 Wochen	13	1	13
Secukinumab	kontinuierlich; 1 x monatlich	12	1	12
Patientenpopulation b)				
Adalimumab	kontinuierlich; alle 2 Wochen	26	1	26
Brodalumab	kontinuierlich; alle 2 Wochen	26	1	26
Guselkumab	kontinuierlich, alle 8 Wochen	6,5	1	6,5
Infliximab	kontinuierlich; alle 8 Wochen	6,5	1	6,5
Ixekizumab	kontinuierlich; alle 4 Wochen	13	1	13
Secukinumab	kontinuierlich; 1 x monatlich	12	1	12
Ustekinumab	kontinuierlich; alle 12 Wochen	4,3	1	4,3 ³

³ Angabe hier gerundet. Die weitere Berechnung der Kosten erfolgte mit ungerundetem Wert.

Verbrauch:

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.

Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zugrunde. Für das Körpergewicht wird deshalb das durchschnittliche Gewicht der deutschen Bevölkerung ab 18 Jahren von 77 kg, entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017“, angenommen.⁴ Folglich bleiben patientenindividuelle Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern, die gegebenenfalls über oder unter dem Durchschnittswert von 77 kg liegen, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Risankizumab	150 mg	150 mg	2 x 75 mg	4,3	8,6 x 75 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26	26 x 40 mg
Guselkumab	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	6,5	6,5 x 100 mg
Ixekizumab	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	13	13 x 80 mg
Secukinumab	300 mg	300 mg	2 x 150 mg	12	24 x 150 mg
Patientenpopulation b)					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26	26 x 40 mg
Brodalumab	210 mg	210 mg	1 x 210 mg	26	26 x 210 mg
Guselkumab	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	6,5	6,5 x 100 mg
Infliximab	385 mg	5 mg/kg KG; 385 mg	4 x 100 mg	6,5	26 x 100 mg
Ixekizumab	80 mg	80 mg	1 x 80 mg	13	13 x 80 mg
Secukinumab	300 mg	300 mg	2 x 150 mg	12	24 x 150 mg
Ustekinumab	45 mg	45 mg	1 x 45 mg	4,3	4,3 x 45 mg

⁴ Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung - Mikrozensus 2017. <https://www.destatis.de> (zuletzt abgerufen am: 26.09.2019)

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern ein Festbetrag vorliegt, wird dieser der Kostenberechnung zugrunde gelegt.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Risankizumab	2 ILO	6.153,55 €	1,77 €	348,16 €	5.803,62 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Adalimumab	6 ILO	2.805,00 €	1,77 €	156,92 €	2.646,31 €
Guselkumab	2 ILO	6.468,29 €	1,77 €	0,00 €	6.466,52 €
Ixekizumab	3 PEN	4.175,67 €	1,77 €	0,00 €	4.173,90 €
Secukinumab	6 ILO	5.277,83 €	1,77 €	0,00 €	5.276,06 €
Patientenpopulation b)					
Adalimumab	6 ILO	2.805,00 €	1,77 €	156,92 €	2.646,31 €
Brodalumab	6 ILO	4.153,61 €	1,77 €	0,00 €	4.151,84 €
Guselkumab	2 ILO	6.468,29 €	1,77 €	0,00 €	6.466,52 €
Infliximab ⁵	5 PIK	3.649,77 €	1,77 €	293,09 €	3.354,91 €
Ixekizumab	3 PEN	4.175,67 €	1,77 €	0,00 €	4.173,90 €
Secukinumab	6 ILO	5.277,83 €	1,77 €	0,00 €	5.276,06 €
Ustekinumab	1 ILO	5.186,56 €	1,77 €	292,93 €	4.891,86 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; PEN = Injektionslösung in einem Fertigen; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; TAB = Tabletten; WKA = Weichkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 1. November 2019

⁵ Festbetrag

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 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.

Für die Wirkstoffe Risankizumab, Adalimumab, Infliximab und Ustekinumab fallen regelhaft Kosten zur Untersuchung auf sowohl aktive als auch auf inaktive („latente“) Tuberkuloseinfektionen an. Bei den dargestellten Kosten handelt es sich um einen Bluttest (Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG)). Darüber hinaus ist im Regelfall zur Erkennung der Lungentuberkulose eine Röntgen-Thoraxaufnahme erforderlich. Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet.

Zudem sind die Patienten bei einer Therapie mit Adalimumab und Infliximab auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird. Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich⁶. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Risankizumab	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	58,00 €	58,00 €
	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,45 €	16,45 €

⁶ „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“
http://www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Hepatitis_B/Leitlinie_Hepatitis_B.pdf

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab Infliximab Ustekinumab	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)	1	58,00 €	58,00 €
	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,45 €	16,45 €
Adalimumab Infliximab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ⁷	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ⁸	1	89,50 €	89,50 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) 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 (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den 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 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.

⁷ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv.

⁸ Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich.

3. Bürokratiekosten

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 11. September 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, welche mit Beschluss von Tildrakizumab am 2. Mai 2019 nochmals angepasst wurde.

Am 2. Mai 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Risankizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. Mai 2019 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 beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. August 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. September 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. September 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Oktober 2019 statt.

Mit Schreiben vom 7. Oktober 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 30. Oktober 2019 übermittelt. Das weitere vom IQWiG erstellte Addendum zur Bewertung der Patientenzahlen wurde dem G-BA am 29. Oktober 2019 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 12. November 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. November 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	11. September 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. Oktober 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Oktober 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	15. Oktober 2019 22. Oktober 2019 5. November 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. November 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	22. November 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 22. November 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken