

Tragende Gründe

zum Beschluss 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: Psoriasis-Arthritis,
Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat)

Vom 19. Mai 2022

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	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	8
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	9
2.4	Therapiekosten	10
3.	Bürokratiekostenermittlung	16
4.	Verfahrensablauf	16

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

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

Am 15. November 2021 hat Skyrizi die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 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, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 30. November 2021, 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 (Skyrizi allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX)) angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die

auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.) eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. März 2022 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 vorgetragene Stellungnahmen 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 allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.05.2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Risankizumab:

- ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein Interleukin-Inhibitor (Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat

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

- b) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Risankizumab:

- der Wechsel auf ein anderes biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit Methotrexat

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 Indikationsgebiet Psoriasis-Arthritis sind folgende Wirkstoffe verschiedener Wirkstoffklassen zugelassen:

- steroidale Antirheumatika: Prednisolon, Prednison, Triamcinolon
- nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR): z. B. Acemetacin
- klassische synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (csDMARDs): Methotrexat, Leflunomid
- biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (bDMARDs):
 - TNF-alpha-Inhibitoren: Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab
 - Interleukin-Inhibitoren: Guselkumab, Ixekizumab, Secukinumab, Ustekinumab
 - Inhibitor der T-Zell-Aktivierung: Abatacept
- zielgerichtete synthetische krankheitsmodifizierende Antirheumatika (tsDMARDs):
 - JAK-Inhibitoren: Tofacitinib, Upadacitinib
 - Phosphodiesterase-4-Inhibitor: Apremilast

- zu 2. Nicht-medikamentöse Maßnahmen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Frage.
- 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 Ixekizumab vom 16. August 2018.
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Tofacitinib vom 21. Februar 2019.
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Secukinumab vom 18. Februar 2021.
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Guselkumab vom 20. Mai 2021.
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Upadacitinib vom 15. Juli 2021.
- 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.

Risankizumab ist zugelassen für Erwachsene, die auf eine vorangegangene Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Für diese Patientinnen und Patienten ist eine alleinige Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika oder Glukokortikoiden nicht mehr adäquat. Auch wenn insbesondere die lokale Injektion von Glukokortikoiden ggf. bei einigen Patientinnen und Patienten als Add-on-Therapie zur Anwendung kommt, stellen nichtsteroidale Antirheumatika und Glukokortikoide im vorliegenden Anwendungsgebiet keine zweckmäßige Therapieoption dar, weshalb beide Wirkstoffklassen bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht weiter berücksichtigt werden.

Der Inhibitor der T-Zell-Aktivierung Abatacept sowie der Phosphodiesterase-4-Inhibitor Apremilast besitzen bei der Therapie der aktiven Psoriasis-Arthritis keinen relevanten Stellenwert und werden durch die aktuellen Therapieempfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR 2020)² nur nachrangig für eine Therapie in Betracht gezogen. Beide Wirkstoffe werden vor dem Hintergrund der vielfältigen Therapieoptionen daher nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen.

Zudem wird darauf hingewiesen, dass das Nutzen-Risiko-Profil der JAK-Inhibitoren Tofacitinib und Upadacitinib derzeit seitens der EMA im Rahmen eines PRAC-Verfahrens überprüft wird. Auch der Stellenwert des selektiven IL-23-Inhibitors Guselkumab ist vor dem Hintergrund des nicht belegten Zusatznutzens und fehlender Leitlinienempfehlungen nicht abschließend beurteilbar. Aus diesem Grund werden Tofacitinib, Upadacitinib und Guselkumab zum jetzigen Zeitpunkt bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

² Gossec L, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:700-712.

- zu a) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Für Erwachsene, die auf eine vorangegangene konventionelle krankheitsmodifizierende antirheumatische (csDMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ist eine erstmalige Behandlung mit einem bDMARD angezeigt. Für diese Patientinnen und Patienten wird gemäß den aktuellen Therapieempfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR 2020)² die Therapie mit einem TNF-alpha-Inhibitor (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab), einem Interleukin-17-Inhibitor (Ixekizumab und Secukinumab) oder einem Interleukin-12/23-Inhibitor (Ustekinumab) empfohlen.

Für Erwachsene, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, werden deshalb die TNF-alpha-Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab), die Interleukin-17-Inhibitoren Ixekizumab und Secukinumab sowie der Interleukin-12/23-Inhibitor Ustekinumab, ggf. in Kombination mit Methotrexat, als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt.

- zu b) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Für Erwachsene, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, wird der Wechsel auf ein anderes bDMARD (TNF-alpha-Inhibitor, Interleukin-Inhibitor) empfohlen.

Für Erwachsene, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, werden daher im Rahmen eines Therapiewechsels die TNF-alpha-Inhibitoren (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab), die Interleukin-17-Inhibitoren Ixekizumab und Secukinumab sowie der Interleukin-12/23-Inhibitor Ustekinumab, ggf. in Kombination mit Methotrexat, als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen bestimmt. Eine Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Für Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ist ein Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

- b) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Für Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ist ein Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung für Patientenpopulation a) und b):

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 vor. Beide Studien waren bereits Gegenstand der Erstbewertung des Wirkstoffes Risankizumab in der Indikation Plaque-Psoriasis.

Bei den Studien UltIMMa-1 und UltIMMa-2 handelt es sich um randomisierte, doppelblinde Zwillingsstudien mit identischem Studienprotokoll. In beiden Studien wurde Risankizumab im Vergleich zu Placebo und Ustekinumab bei Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis untersucht. Eingeschlossen wurden jeweils Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis (betroffene Körperoberfläche [BSA] $\geq 10\%$, Psoriasis Area and Severity Index [PASI] ≥ 12 und Static Physician's Global Assessment [sPGA] ≥ 3), die für eine systemische Therapie oder Fototherapie infrage kamen und die laut lokaler Fachinformation für eine Therapie mit Ustekinumab geeignet waren. Das Vorliegen einer Psoriasis-Arthritis war keine Voraussetzung für den Einschluss in die Studien. Dennoch konnten auch Patientinnen und Patienten in die Studien eingeschlossen werden, die neben der Plaque-Psoriasis zusätzlich eine Psoriasis-Arthritis aufwiesen. Patientinnen und Patienten mit einer positiven Vorgeschichte der Psoriasis-Arthritis oder einer vermuteten Psoriasis-Arthritis wurden gemäß CASPAR (*Classification Criteria for the Diagnosis of Psoriatic Arthritis*) in ausgewählten Studienzentren evaluiert und bei einer bestätigten Psoriasis-Arthritis weitere Erhebungen durchgeführt.

Das Design der beiden Studien umfasste eine Screeningphase (1 bis 6 Wochen), der sich eine 52-wöchige, verblindete Behandlungsphase (letzte Dosis der Studienmedikation in Woche 40) anschloss. Die Patientinnen und Patienten konnten im Anschluss entweder die Studienteilnahme beenden oder an einer offenen Extensionsstudie (Studie M15-997) teilnehmen. 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, Endpunkte zur Symptomatik, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen.

Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind grundsätzlich nur diejenigen Patientinnen und Patienten relevant, die neben einer Plaque-Psoriasis auch eine Psoriasis-Arthritis aufwiesen. Der pharmazeutische Unternehmer legt dementsprechend aus beiden Studien Auswertungen zu der Teilpopulation der Patientinnen und Patienten vor, die gemäß CASPAR eine aktive Psoriasis-Arthritis hatten. Es ist nicht auszuschließen, dass von der Teilpopulation des pharmazeutischen Unternehmers auch Patientinnen und Patienten ohne vorherige DMARD-Therapie umfasst sind. Eine weitere Einschränkung dieser Teilpopulation auf Patientinnen und Patienten, die zuvor eine Behandlung mit mindestens einem DMARD erhalten haben, erfolgte nicht. Darüber hinaus wurden keine getrennten Analysen für die Patientenpopulationen a)

und b) vorgelegt. Da Angaben zur Vortherapie der Patientinnen und Patienten fehlen, ist eine adäquate Operationalisierung beider Patientenpopulationen nicht möglich.

Gesamtbewertung für Patientenpopulation a)

Aufgrund der fehlenden Informationen zur Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten lassen sich auf Basis der vorgelegten Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber Ustekinumab bei Erwachsenen mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ableiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesamtbewertung für Patientenpopulation b)

Aufgrund der fehlenden Informationen zur Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten lassen sich auf Basis der vorgelegten Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber Ustekinumab bei Erwachsenen mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben, ableiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

- a) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.
- b) Erwachsene mit aktiver Psoriasis-Arthritis, die unzureichend auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden biologischen Antirheumatika (bDMARD) angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

Zu Patientenpopulation a)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA ein TNF-alpha-Antagonist (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab) oder ein Interleukin-Inhibitor (Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit MTX, bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCTs UltIMMa-1 und UltIMMa-2 vor, welche Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab bei Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis untersuchen. Es wurden Patientinnen und Patienten analysiert, die zusätzlich auch eine Psoriasis-Arthritis aufwiesen. Ob diese zuvor eine DMARD-Therapie erhielten, ist jedoch unklar. Darüber hinaus wurde nicht nach Vortherapie mit einem bDMARD unterteilt,

so dass eine Zuordnung der Patientinnen und Patienten zu den vom G-BA definierten Patientenpopulationen nicht möglich ist.

Aufgrund fehlender Angaben zur Vorbehandlung lassen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen von Risankizumab ableiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Zu Patientenpopulation b)

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA der Wechsel auf ein anderes bDMARD (Adalimumab oder Certolizumab Pegol oder Etanercept oder Golimumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder Secukinumab oder Ustekinumab), ggf. in Kombination mit MTX, bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCTs UltIMMa-1 und UltIMMa-2 vor, welche Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab bei Erwachsenen mit Plaque-Psoriasis untersuchen. Es wurden Patientinnen und Patienten analysiert, die zusätzlich auch eine Psoriasis-Arthritis aufwiesen. Ob diese zuvor eine DMARD-Therapie erhielten, ist jedoch unklar. Darüber hinaus wurde nicht nach Vortherapie mit einem bDMARD unterteilt, so dass eine Zuordnung der Patientinnen und Patienten zu den vom G-BA definierten Patientenpopulationen nicht möglich ist.

Aufgrund fehlender Angaben zur Vorbehandlung lassen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen von Risankizumab ableiten. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

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

Den Angaben werden die Daten aus dem Beschluss des G-BA zu Ixekizumab aus dem Jahr 2018³ sowie aus den Beschlüssen zu Secukinumab, Guselkumab und Upadacitinib aus dem Jahr 2021^{4,5,6} zugrunde gelegt.

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: 04.03.2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Risankizumab ist durch in der Therapie von Erwachsenen mit Psoriasis-Arthritis erfahrene Ärztinnen und Ärzte vorgesehen.

Bei Patienten, die nach 16 Wochen der Behandlung kein Ansprechen zeigen, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

³ Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA zu Ixekizumab vom 16. August 2018.

⁴ Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA zu Secukinumab vom 18. Februar 2021.

⁵ Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA zu Guselkumab vom 20. Mai 2021.

⁶ Nutzenbewertungsbeschluss des G-BA zu Upadacitinib vom 15. Juli 2021.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2022).

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.

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.

Risankizumab ist allein oder in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung Erwachsener mit aktiver Psoriasis-Arthritis zugelassen. Die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie beider Patientengruppen können ebenfalls sowohl im Rahmen einer Monotherapie als auch in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden. Somit fallen die entsprechenden Kosten für Methotrexat ggf. sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie an und werden deshalb nicht separat aufgeführt.

Behandlungsdauer:

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 84 Tage	4,3	1	4,3
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a) und b)				
Adalimumab	Kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Certolizumab Pegol	Kontinuierlich, 1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1
Etanercept	Kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Golimumab	Kontinuierlich, 1 x monatlich (immer am selben Tag)	12	1	12
Infliximab	Kontinuierlich, 1 x alle 56 Tage	6,5	1	6,5
Ixekizumab	Kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13	1	13
Secukinumab	Kontinuierlich, 1 x monatlich	12	1	12
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)⁷.

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	150 mg	150 mg	1 x 150 mg	4,3	4,3 x 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a) und b)					
Adalimumab	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	26,1	26,1 x 40 mg
Certolizumab Pegol	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	26,1	26,1 x 200 mg

⁷ 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
Etanercept	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	52,1	52,1 x 50 mg
Golimumab	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	12	12 x 50 mg
Infliximab	5 mg/kg = 385 mg	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	150 mg - 300 mg	150 mg - 300 mg	1 x 150 mg – 1 x 300 mg	12	12 x 150 mg - 12 x 300 mg
Ustekinumab	45 mg	45 mg	1 x 45 mg	4,3	4,3 x 45 mg

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.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Risankizumab 150 mg	1 ILO	4 956,49 €	1,77 €	0,00 €	4 954,72 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Adalimumab 40 mg ⁸	6 ILO	2 859,17 €	1,77 €	228,57 €	2 628,83 €
Certolizumab Pegol 200 mg ⁸	6 ILO	2 859,17 €	1,77 €	228,57 €	2 628,83 €

⁸ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Etanercept 50 mg ⁸	12 ILO	2 859,17 €	1,77 €	228,57 €	2 628,83 €
Golimumab 50 mg ⁸	3 IFE	2 605,92 €	1,77 €	0,00 €	2 604,15 €
Infliximab 100 mg ⁸	5 PIK	3 490,53 €	1,77 €	280,08 €	3 208,68 €
Ixekizumab 80 mg	3 IFE	3 989,28 €	1,77 €	0,00 €	3 987,51 €
Secukinumab 150 mg	6 ILO	4 653,99 €	1,77 €	0,00 €	4 652,22 €
Secukinumab 300 mg	3 ILO	4 653,99 €	1,77 €	0,00 €	4 652,22 €
Ustekinumab 45 mg	1 ILO	5 284,67 €	1,77 €	298,52 €	4 984,38 €
Abkürzungen: IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze; ILO = Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates					

Stand Lauer-Tabax: 1. Mai 2022

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.

Diagnostik auf Tuberkulose

Für einige der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, 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)) sowie um eine Thoraxröntgenaufnahme. Der Tuberkulin-Hauttest wird aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität wie auch der Möglichkeit einer „Sensibilisierung“ nicht abgebildet. Diese Untersuchungen sind bei der Anwendung von Risankizumab als zu bewertendes Arzneimittel ebenfalls erforderlich, nicht jedoch bei der Anwendung von Ixekizumab und Secukinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Diagnostik der chronischen Hepatitis B

Patientinnen und Patienten sind auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die Behandlung mit Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab

eingeleitet wird. Diese Untersuchungen sind hingegen bei der Anwendung von Ixekizumab, Secukinumab und Ustekinumab als zweckmäßige Vergleichstherapie sowie beim zu bewertenden Arzneimittel Risankizumab nicht erforderlich.

Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich⁹. 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.

Insgesamt fallen für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sowie hinsichtlich der Untersuchungen auf Tuberkuloseinfektionen zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patientin bzw. 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 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Adalimumab Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab	Quantitative Bestimmung einer in-vitro Interferon-gamma Freisetzung nach ex-vivo	1	58,00 €	58,00 €

⁹ „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/11“ https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-011l_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr
Infliximab Ustekinumab	Stimulation mit Antigenen (mindestens ESAT-6 und CFP-10) spezifisch für Mycobacterium tuberculosis-complex (außer BCG) (GOP 32670)			
	Röntgen-Thoraxaufnahme (GOP 34241)	1	16,45 €	16,45 €
Adalimumab Certolizumab Pegol Etanercept Golimumab Infliximab	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ¹⁰	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ¹¹	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 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

¹⁰ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv.

¹¹ Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich

Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

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 7. Dezember 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie zuletzt bestätigt.

Am 30. November 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Risankizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. November 2021 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 21. Februar 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 11. April 2022 statt.

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 10. Mai 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Mai 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Dezember 2021	Bestätigung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	5. April 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	11. April 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	20. April 2022 3. Mai 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Mai 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Mai 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken