

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: Morbus Crohn,
vorbehandelt)

Vom 15. Juni 2023

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	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	10
2.1.5	Kurzfassung der Bewertung	11
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	13
2.4	Therapiekosten	13
2.5	Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Risankizumab eingesetzt werden können.....	17
3.	Bürokratiekostenermittlung	18
4.	Verfahrensablauf	18

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 19. Dezember 2022, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Risankizumab mit dem neuen Anwendungsgebiet (Morbus Crohn, vorbehandelt) eingereicht.

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

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Risankizumab 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 von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.06.2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Risankizumab:

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

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Risankizumab:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Infliximab und Adalimumab, sowie den Integrin-Inhibitor Vedolizumab und den Interleukin-Inhibitor Ustekinumab.

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

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Risankizumab wie folgt bewertet:

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Zu Patientenpopulation a)

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

Zu Patientenpopulation b)

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

Bei der Studie SEQUENCE handelt es sich um eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Risankizumab mit Ustekinumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktivem mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn, die unzureichend auf TNF- α -Antagonisten angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Die Behandlung mit Risankizumab erfolgte ab Protokollversion 2 fachinformationskonform.

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

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

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

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Es traten in beiden Behandlungsarmen keine Todesfälle auf.

Morbidität

Klinische Remission (PRO-2)

In der vorliegenden Bewertung wird für den Endpunkt klinische Remission der PRO-2 (bestehend aus den in einem Patiententagebuch berichteten Symptomen Stuhlfrequenz sowie abdominaler Schmerz auf einer Skala von 0 = keine, 1 = mild, 2 = mittelschwer, 3 = schwer), mit der Operationalisierung durchschnittliche Stuhlfrequenz ≤ 2.8 /Tag und durchschnittlicher abdominaler Schmerz ≤ 1 /Tag und beide jeweils nicht schlechter als zur Baseline, zu Woche 24 herangezogen.

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

Steroidfreie Remission (PRO-2)

Der Endpunkt steroidfreie Remission wurde operationalisiert als durchschnittliche tägliche Stuhlfrequenz $\leq 2,8$ und durchschnittliche tägliche abdominale Schmerzen ≤ 1 und beide jeweils nicht schlechter als zu Studienbeginn bei gleichzeitiger Steroidfreiheit zu Woche 24.

Obwohl unklar bleibt, bei wie vielen Patientinnen und Patienten eine Therapie ausschließlich mit topischen Kortikosteroiden erfolgte, wird der Endpunkt als patientenrelevant erachtet. Die Freiheit der Gabe von Steroiden wird als übergeordnetes Therapieziel in der Behandlung des Morbus Crohn gesehen. Auch wenn systemische Glukokortikoide grundsätzlich ein höheres Nebenwirkungsprofil haben, wird auch die Freiheit von topischen Glukokortikoiden angestrebt. Dies wurde durch die Stellungnehmer in der mündlichen Anhörung bestätigt. Es verbleiben allerdings Unsicherheiten, da zu Studienbeginn nur 25 % der Patienten Kortikosteroide erhalten haben. Zudem liegen mit der vorliegenden Operationalisierung zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts keinerlei Informationen über die Dauer der Steroidfreien Remission vor.

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

Hospitalisierung (krankheitsspezifische Hospitalisierung und Gesamthospitalisierung)

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

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)

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

Darmsymptome (IBDQ)

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

Systemische Symptome (IBDQ)

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

Lebensqualität

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)

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

Der IBDQ umfasst insgesamt 32 Fragen zu Aspekten entzündlicher Darmerkrankungen. Der Fragebogen umfasst 4 Domänen, mit 10 Fragen zu Darmsymptomen, 5 Fragen zu systemischen Symptomen, 12 Fragen zur emotionalen Funktion und 5 Fragen zur sozialen Funktion. Jede Frage kann auf einer Skala von 1 bis 7 bewertet werden, wobei höhere Werte jeweils einen besseren Zustand angeben. Die Gesamtpunktzahl (IBDQ Gesamtscore) reicht von 32 bis 224 Punkten. Für die 4 Domänen können separate Subscores berechnet werden. Der IBDQ Gesamtscore wird der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zugeordnet.

IBDQ-Gesamtscore

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

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

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

SF-36 körperlicher Summenscore (PCS)

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

SF-36 psychischer Summenscore (MCS)

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

Nebenwirkungen

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

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung liegt die noch laufende, offene Studie SEQUENCE zum Vergleich von Risankizumab mit Ustekinumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktivem mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn, die unzureichend auf TNF- α -Antagonisten angesprochen oder diese nicht vertragen haben, vor.

Es traten keine Todesfälle auf.

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

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

Für die Kategorie Nebenwirkungen liegen keine geeigneten Daten vor.

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

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

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

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

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

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

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

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

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

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

Auflagen der Befristung:

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

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

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

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

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Risankizumab. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet „Skyrizi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen“.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

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

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

Zu Patientengruppe a)

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

Zu Patientengruppe b)

Für diese Patientengruppe liegt die Studie SEQUENCE vor, die Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit aktivem mittelschwerem bis

schwerem Morbus Crohn, die unzureichend auf TNF- α -Antagonisten angesprochen oder diese nicht vertragen haben, untersuchte.

Es traten keine Todesfälle auf.

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

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

In der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine geeigneten Daten vor.

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

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

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

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

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

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

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

2.4 Therapiekosten

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

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

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

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

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

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

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

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

Verbrauch:

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017

– Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).²

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

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

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

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

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

⁴ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; IFE = Injektionslösung in einer Fertigspritze; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates					

Stand Lauer-Taxe: 15. Mai 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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

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

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

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

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

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten pro Patient pro Jahr
	HBV-DNA (GOP 32817) ⁶	1	89,50 €	89,50 €

Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

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

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

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

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

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

mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

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

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

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

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

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. März 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. April 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. April 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 2. Mai 2023 statt.

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

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

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

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

Zeitlicher Beratungsverlauf

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

Berlin, den 15. Juni 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken