

Risankizumab (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt)

Beschluss vom: 15. Juni 2023/ 21. Dezember 2023
In Kraft getreten am: 15. Juni 2023/ 21. Dezember 2023
BAnz AT 14.07.2023 B2/ 29.01.2024 B5

gültig bis: 1. August 2028

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

Skyrizi wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen, diese(s) nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen

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

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Risankizumab gegenüber Ustekinumab:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

Es wurden keine geeigneten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

Studie SEQUENCE: Risankizumab vs. Ustekinumab

Studiendesign: randomisiert, offen, zweiarmig

Mortalität (bis 09.12.2022)

Endpunkt	Risankizumab		Ustekinumab		Risankizumab vs. Ustekinumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Gesamtmortalität ^b	222	0 (0,0)	224	0 (0,0)	-

Morbidität (zu Woche 24)^c

Endpunkt	Risankizumab		Ustekinumab		Risankizumab vs. Ustekinumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
Klinische Remission (PRO-2) ^d	222	138 (62,3)	224	107 (47,7)	1,30 [1,09; 1,55]; 0,004
Steroidfreie Remission (PRO-2) ^{c, d}	222	128 (57,5)	224	93 (41,7)	1,36 [1,11; 1,65]; 0,003
Darmsymptome (IBDQ) ^e	222	180 (80,9)	224	142 (63,5)	1,27 [1,13; 1,44]; < 0,001
systemische Symptome (IBDQ) ^e	222	155 (70,0)	224	142 (63,4)	1,11 [0,97; 1,28]; 0,126

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (zu Woche 24)^c

Endpunkt	Risankizumab		Ustekinumab		Risankizumab vs. Ustekinumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ^a
IBDQ-Gesamtscore ^e	222	167 (75,0)	224	134 (59,7)	1,25 [1,09; 1,44]; 0,002
Darmsymptome (IBDQ) ^e	222	180 (80,9)	224	142 (63,5)	1,27 [1,13; 1,44]; -
emotionale Funktion (IBDQ) ^e	222	137 (61,8)	224	112 (50,0)	1,24 [1,04; 1,47]; -
soziale Funktion (IBDQ) ^e	222	161 (72,5)	224	136 (60,5)	1,19 [1,04; 1,37]; -

systemische Symptome (IBDQ) ^e	222	155 (70,0)		224	142 (63,4)		1,11 [0,97; 1,28]; –
Endpunkt	Risankizumab			Ustekinumab			Risankizumab vs. Ustekinumab
	N ^f	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW ^h (SE)	N ^f	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW ^h (SE)	MD [95 %-KI] p-Wert ^g
SF-36 körperlicher Summenscore (PCS)	187	38,8 (7,0)	10,1 (0,6)	183	38,4 (6,7)	6,8 (0,6)	3,35 [1,97; 4,73]; < 0,001 SMD [95 %-KI] ^h : 0,49 [0,29; 0,70]
SF-36 psychischer Summenscore (MCS) ⁱ	187	37,2 (10,8)	8,1 (0,7)	183	36,6 (10,3)	6,1 (0,7)	1,91 [0,12; 3,69]; 0,036 SMD [95 %-KI] ^h : 0,22 [0,01; 0,42]

Nebenwirkungen

Endpunkt	Risankizumab		Ustekinumab		Risankizumab vs. Ustekinumab
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert
UEs gesamt	Keine geeigneten Daten				
SUEs	Keine geeigneten Daten				
Schwere UEs	Keine geeigneten Daten				
Abbruch wegen UEs	Keine geeigneten Daten				
<p>a. RR, KI und p-Wert: generalisiertes lineares Modell mit Log-Link; adjustiert bezüglich Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener Behandlungen mit TNF-α-Antagonisten (≤ 1, > 1) und Kortikosteroideinnahme zu Studienbeginn (ja, nein)</p> <p>b. Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.</p> <p>c. Fehlende Werte wurden mittels MI ersetzt.</p> <p>d. operationalisiert als durchschnittliche tägliche Stuhlfrequenz $\leq 2,8$ und durchschnittliche tägliche abdominale Schmerzen ≤ 1 (auf einer Skala von 0–3 entsprechend 0 = kein Schmerz, 1 = mild, 2 = mittelschwer, 3 = schwer) und beide jeweils nicht schlechter als zu Studienbeginn (beim Endpunkt Steroidfreie Remission: bei gleichzeitiger Steroidfreiheit)</p> <p>e. operationalisiert als Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite (IBDQ-Gesamtscore: 32 bis 224 Punkte; Darmsymptome: 10 bis 70 Punkte; systemische Symptome: 5 bis 35 Punkte; soziale Funktion: 5 bis 35 Punkte; emotionale Funktion: 12 bis 84 Punkte)</p> <p>f. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>g. MW und SE (Änderung zu Woche 24 pro Behandlungsgruppe) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM; adjustiert bezüglich Ausgangswert sowie Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener Behandlungen mit TNF-α-Inhibitoren (≤ 1, > 1) und Kortikosteroideinnahme zu Studienbeginn (ja, nein). Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Änderungen von Studienbeginn zu Woche 24 dar.</p>					

- h. Berechnung des IQWiG basierend auf MD und KI des MMRM
- i. Zu den Subskalen des SF-36 liegen keine Daten vor.

Verwendete Abkürzungen:

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

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

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

ca. 11 350 – 21 300 Patientinnen und Patienten

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

ca. 7 450 – 13 950 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

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

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

Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

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

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

- 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

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

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