

Risankizumab (Morbus Crohn)

Addendum zum Projekt A22-133
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

ADDENDUM

Projekt: A23-40

Version: 1.0

Stand: 26.05.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1562

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Risankizumab (Morbus Crohn) – Addendum zum Projekt A22-133

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

03.05.2023

Interne Projektnummer

A23-40

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Philip Böhler
- Charlotte Guddat
- Philip Kranz
- Daniela Preukschat

Schlagwörter

Risankizumab, Morbus Crohn, Nutzenbewertung, NCT04524611

Keywords

Risankizumab, Crohn Disease, Benefit Assessment, NCT04524611

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Studiencharakteristika.....	2
2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	6
2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte	6
2.2.2 Verzerrungspotenzial	10
2.2.3 Ergebnisse.....	12
2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	16
2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	16
2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	17
2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	19
2.4 Zusammenfassung.....	20
3 Literatur	22
Anhang A Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu den Gesamtraten der Nebenwirkungen exklusive erkrankungsbezogener Ereignisse.....	23
Anhang B Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität (steroidfreie Remission).....	24
Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab	4
Tabelle 2: Überblick über ersetzte Werte in den NRI- und MI-Analysen des pU bei einzelnen Endpunkten der Studie SEQUENCE	7
Tabelle 3: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT: Risankizumab vs. Ustekinumab	11
Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab	13
Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab.....	14
Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Risankizumab vs. Ustekinumab.....	18
Tabelle 7: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab	19
Tabelle 8: Risankizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	21
Tabelle 9: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab.....	23
Tabelle 10: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab.....	24
Tabelle 11: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab.....	26
Tabelle 12: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab.....	27
Tabelle 13: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab	27
Tabelle 14: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab..	28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MCS	Mental Health Component Summary Score (psychischer Summenscore)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MI	multiple Imputation
NRI	Non-Responder-Imputation
PCS	Physical Health Component Summary Score (körperlicher Summenscore)
PRO	Patient Reported Outcomes (patientenberichtete Endpunkte)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SF-36	Short Form – 36
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TNF	Tumornekrosefaktor
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 03.05.2023 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A22-133 (Risankizumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Prüfung und Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) nachgereichten Daten aus einem neuen Datenschnitt der Studie SEQUENCE, die Darstellung bzw. Auswertung des Endpunkts steroidfreie Remission sowie die Einschätzung der Eignung des Endpunkts krankheitsspezifische Hospitalisierungen für die Nutzenbewertung.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Risankizumab wurde für Fragestellung 2 der Dossierbewertung (Patientinnen und Patienten die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben) die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) SEQUENCE herangezogen. In dieser Studie wurde Risankizumab gegenüber Ustekinumab verglichen. Der pU legte in seinem Dossier [2] Analysen der Studie zum 1. präspezifizierten Datenschnitt vom 13.07.2022 vor. Bei diesen Analysen bestanden für die Ergebnisse zu den Endpunkten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund von fehlenden Werten, durch den pU getroffenen Annahmen sowie Einschränkungen der Analysepopulation so weitreichende Limitationen, dass keine hinreichend sichere Interpretation der Ergebnisse möglich war.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU für Fragestellung 2 nun Analysen der Studie SEQUENCE zum 2. präspezifizierten Datenschnitt (HTA Interim Lock) vom 12.01.2023 nachgereicht [3,4]. Dieser Datenschnitt, die Ergebnisse des Endpunkts steroidfreie Remission sowie die Eignung des Endpunkts krankheitsspezifische Hospitalisierungen werden im Folgenden auftragsgemäß bewertet.

Zu Fragestellung 1 der Dossierbewertung (Patientinnen und Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben) legt der pU weiterhin keine Daten vor, womit sich gegenüber der Dossierbewertung keine neuen Aspekte ergeben.

2.1 Studiencharakteristika

Eine ausführliche Charakterisierung der Studie SEQUENCE und der Studienpopulation findet sich in der Dossierbewertung A22-133 [1]. Im Folgenden werden lediglich Abweichungen hinsichtlich Datenschnitt und Analysepopulation beschrieben, die sich durch das Stellungnahmeverfahren ergeben haben.

Datenschnitt und Analysepopulation

Der pU legt mit seiner Nachreichung im Rahmen der Stellungnahmen Ergebnisse der Studie SEQUENCE zum 2. präspezifizierten Datenschnitt (HTA Interim Lock) vom 12.01.2023 vor. Dieser Datenschnitt war 2 Monate nach der Zulassung durch die europäische Kommission geplant. 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.

Der pU hat zu diesem Datenschnitt Analysen zu 2 verschiedenen Populationen der Studie SEQUENCE nachgereicht, die er als ITT1H-88 %-Population und IQWiG-Population bezeichnet.

Wie bei der bereits im Dossier definierten Analysepopulation werden bei der ITT1H-88 %-Population Patientinnen und Patienten betrachtet, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts mindestens 24 Wochen unter Behandlung waren oder die Studie frühzeitig abgebrochen haben, wobei Patientinnen und Patienten des Interventionsarms mit nicht fachinformationskonformer Behandlung mit Risankizumab unter Protokollversion 1 ausgeschlossen wurden. Diese Population umfasst nun zum 2. Datenschnitt 225 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 234 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. In der IQWiG-Population wurden dagegen in beiden Behandlungsarmen nur die Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die ab Protokollversion 2 in die Studie eingeschlossen wurden (Ausschluss von jeweils 10 Patientinnen und Patienten pro Behandlungsarm). Zudem gehen die Patientinnen und Patienten in den Analysen der Wirksamkeitsendpunkte – wie in der Dossierbewertung gefordert – jeweils mit ihren beobachteten Werten ein, unabhängig davon, ob eine Therapie mit Kortikosteroiden oberhalb des Niveaus zu Studienbeginn erfolgte (2 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 16 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm). Ob diese Patientinnen und Patienten zum Auswertungszeitpunkt noch eine Therapie mit der Studienmedikation erhielten, ist dabei jedoch unklar. Grundsätzlich wurden nämlich zwar gemäß der Protokollversion 2.0 auch für die Wirksamkeitsendpunkte Daten nach Therapieabbruch erhoben (Teilnahme an regulären Visiten bis zum Studienende für alle Therapieabbrecher, die nicht die Einwilligung zurückziehen) und sollten in die Auswertungen eingehen. Dieses Vorgehen wurde jedoch in der mit der Stellungnahme des pU eingereichten Protokollversion 3.0 angepasst. Dort wird beschrieben, dass für die Wirksamkeitsendpunkte (anders als bei den Daten zu Nebenwirkungen) keine Daten nach Beginn einer Folgetherapie mit Biologika oder niedermolekularen Wirkstoffen erhoben werden sollen.

Die IQWiG-Teilpopulation umfasst 222 Patientinnen und Patienten im Interventions- und 224 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Insgesamt ist festzustellen, dass sich die Ergebnisse zwischen den beiden Populationen nicht maßgeblich unterscheiden. Die Analysen der IQWiG-Population adressieren jedoch relevante Kritikpunkte aus der Dossierbewertung A22-133 und werden daher zur Nutzenbewertung herangezogen. Die ITT1H-88 %-Population wird im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Wie auch in der Dossierbewertung A22-133 werden grundsätzlich Ergebnisse zu Woche 24 herangezogen. Für die Ergebnisse zu den Endpunkten der Nebenwirkungen (inkl. Mortalität) gehen dagegen auch Ereignisse über Woche 24 hinaus in die vom pU vorgelegten Auswertungen ein, sofern sie bis zum 09.12.2022 aufgetreten sind (mediane Beobachtungsdauer im Interventionsarm 49,4 Monate, im Vergleichsarm 44,4 Monate; zu den Unsicherheiten bei der Berechnung der Beobachtungsdauer siehe Abschnitt 2.2.2).

Charakterisierung der relevanten Teilpopulation

Tabelle 1 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation zum 2. Datenschnitt.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Risankizumab N ^a = 222	Ustekinumab N ^a = 224
SEQUENCE (Datenschnitt 12.01.2023)		
Alter [Jahre], MW (SD)	38 (13)	38 (14)
Geschlecht [w / m], %	45 / 55	50 / 50
Region, n (%)		
Nordamerika	29 (13)	29 (13)
Süd-/Mittelamerika	15 (7)	17 (8)
Osteuropa	32 (14)	31 (14)
Westeuropa	86 (39)	80 (36)
Asien	41 (18)	49 (22)
andere	19 (9)	18 (8)
Raucherstatus, n (%)		
Raucher	55 (25)	49 (22)
Ex-Raucher	47 (21)	58 (26)
Nichtraucher	120 (54)	117 (52)
Alkoholkonsum, n (%)		
momentan	62 (28)	68 (30)
früher	11 (5)	21 (9)
nie	145 (65)	133 (59)
IBDQ, MW (SD) ^b		
IBDQ Gesamtscore	115,8 (34,1)	116,7 (30,7)
IBDQ Subscores		
IBDQ Domäne Darmsymptome	37,0 (9,8)	37,2 (9,4)
IBDQ Domäne systemische Symptome	15,7 (5,7)	15,6 (5,1)
IBDQ Domäne emotionale Funktion	45,0 (14,9)	45,5 (13,8)
IBDQ Domäne Sozialfunktion	18,2 (7,2)	18,4 (6,6)
SF-36, MW (SD) ^c		
SF-36 körperlicher Summenscore (PCS)	38,8 (7,0)	38,4 (6,7)
SF-36 psychischer Summenscore (MCS)	37,2 (10,8)	36,6 (10,3)
Stuhlfrequenz [tägliches Durchschnitt], MW (SD) ^d	5,5 (2,7)	5,6 (2,6)
abdominale Schmerzen [tägliches Durchschnitt], MW (SD) ^d	2,0 (0,5)	1,9 (0,6)
CDAI, MW (SD) ^d	312,5 (62,5)	309,3 (62,1)
SES-CD, MW (SD)	13,7 (7,3)	14,1 (7,6)

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Risankizumab N ^a = 222	Ustekinumab N ^a = 224
Lokalisierung des Morbus Crohn anhand des SES-CD, n (%)		
Kolon	87 (39)	91 (41)
Ileum	36 (16)	35 (16)
Ileokolon	99 (45)	98 (44)
Extraintestinale Manifestation, n (%)		
ja	104 (47)	97 (43)
nein	118 (53)	127 (57)
Dauer des Morbus Crohn [Jahre], Median [Q1; Q3]	7,3 [3,5; 13,3]	7,4 [2,9; 13,2]
Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener Behandlungen mit TNF-Inhibitoren, n (%)		
0	1 (< 1)	1 (< 1)
1	167 (75)	171 (76)
> 1	54 (24)	52 (23)
Behandlung mit Kortikosteroiden, n (%)		
ja	52 (23)	59 (26)
Davon topisch		k. A.
nein	170 (77)	165 (74)
Behandlung mit Immunsuppressiva, n (%)		
ja	29 (13)	43 (19)
nein	193 (87)	181 (81)
Therapieabbruch, n (%) ^{e, f}	20 (9)	52 (23)
Studienabbruch, n (%) ^{g, h}	21 (10)	40 (18)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. Angaben bezogen auf N = 206 (Risankizumab) und N = 216 (Ustekinumab)</p> <p>c. Angaben bezogen auf N = 207 (Risankizumab) und N = 211 (Ustekinumab)</p> <p>d. Angaben bezogen auf N = 218 (Risankizumab) und N = 222 (Ustekinumab)</p> <p>e. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventionsarm vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die Randomisierten): Fehlende Wirksamkeit (2 % vs. 12 %), Abbruch auf Wunsch der Patientin bzw. des Patienten (2 % vs. 5 %), UEs (3 % vs. 4 %)</p> <p>f. Therapieabbruch bis Woche 24 im Interventionsarm vs. Kontrollarm: 7 (3 %) vs. 34 (15 %)</p> <p>g. Häufigster Grund für den Studienabbruch im Interventionsarm vs. Kontrollarm war (Prozentangaben beziehen sich auf die Randomisierten): Abbruch auf Wunsch der Patientin bzw. des Patienten (3 % vs. 7 %)</p> <p>h. Studienabbruch bis Woche 24 im Interventionsarm vs. Kontrollarm: 2 (1 %) vs. 17 (8 %)</p> <p>CDAI: Crohn's Disease Activity Index; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; m: männlich; MCS: Mental Health Component Summary Score; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PCS: Physical Health Component Summary Score; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease; SF-36: Short Form – 36; TNF: Tumornekrosefaktor; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Behandlungsarmen zum 2. Datenschnitt weiterhin weitgehend vergleichbar. Der Unterschied im Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn eine Behandlung mit Kortikosteroiden erhielten, ist in der IQWiG-Population mit 23 % vs. 26 % geringer ausgeprägt als in der ITT1H-50 %-Population (23 % vs. 29 %).

Der pU legt mit seiner Nachreichung Angaben zur genauen Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener Behandlungen mit einem Tumornekrosefaktor(TNF)- α -Antagonisten vor. Lediglich 1 Patientin oder Patient je Studienarm (< 1 %) hat keine vorangegangene fehlgeschlagene Behandlung mit einem TNF- α -Antagonisten erhalten.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Therapie- oder Studienabbruch bis zum vorliegenden Datenschnitt ist im Kontrollarm mit 23 % bzw. 18 % weiterhin deutlich höher als im Interventionsarm (9 % bzw. 10 %). Auch der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch oder Studienabbruch bis Woche 24 (Zeitpunkt der Auswertung der Endpunkte auf Nutzenseite) ist im Kontrollarm mit 15 % bzw. 8 % weiterhin deutlich höher als im Interventionsarm (3 % bzw. 1 %). Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch waren fehlende Wirksamkeit und Abbruch auf Wunsch der Patientin bzw. des Patienten.

2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte, die in die Bewertung im Rahmen des vorliegenden Addendums eingehen, entspricht der in der Dossierbewertung A22-133 getroffenen Auswahl.

Endpunkte zu Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität

Anteil fehlender Werte und vom pU gewählte Ersetzungsstrategien

Wie in der Dossierbewertung beschrieben, hatten zum 1. Datenschnitt vom 13.07.2022 im Vergleichsarm mehr Patientinnen und Patienten die Therapie oder die Studie vorzeitig abgebrochen. Der Anteil fehlender Werte für die patientenberichteten Wirksamkeitsendpunkte (PRO-2, Inflammatory Bowel Disease Questionnaire [IBDQ], Short Form – 36 [SF-36]) ging in beiden Behandlungsarmen deutlich über den durch Studien- oder Therapieabbruch erklärbaren Anteil hinaus und dies obwohl zunächst grundsätzlich für Therapieabbrecher (auch unter Folgetherapie) eine weitere reguläre Beobachtung geplant war (siehe dazu oben die Protokolländerung Version 3.0). Der hohe Anteil fehlender Werte zeigt sich auch zum hier bewerteten 2. Datenschnitt vom 12.01.2023 weiterhin (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Überblick über ersetzte Werte in den NRI- und MI-Analysen des pU bei einzelnen Endpunkten der Studie SEQUENCE

Studie Endpunkt	Risankizumab N = 222	Ustekinumab N = 224
SEQUENCE (zu Woche 24; Datenschnitt 12.01.2023)		
Therapieabbruch, n (%)	7 (3,2)	34 (15,2)
Studienabbruch, n (%)	2 (0,9)	17 (7,6)
Klinische Remission (PRO-2) ^a ersetzte Werte, n (%)	42 (18,9)	50 (22,3)
Darmsymptome (IBDQ) ^b ersetzte Werte, n (%)	31 (14,0)	41 (18,3)
systemische Symptome (IBDQ) ^b ersetzte Werte, n (%)	32 (14,4)	42 (18,8)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (IBDQ -Gesamtscore) ^b ersetzte Werte, n (%)	32 (14,4)	43 (19,2)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)	Responderanalysen nicht geeignet ^c	
<p>a. 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</p> <p>b. operationalisiert als Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite</p> <p>c. Responderanalysen nicht geeignet, daher keine Angabe ersetzter Werte; zur Begründung siehe folgender Textabschnitt</p> <p>IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; MCS: Mental Health Component Summary Score; MI: Multiple Imputation; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRI: Non-Responder Imputation; PCS: Physical Health Component Summary Score; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; SF-36: Short Form – 36</p>		

Wie in der Dossierbewertung A22-133 beschrieben, ist in der Studie SEQUENCE nicht unbedingt davon auszugehen, dass der hauptsächliche Grund für fehlende Werte ein Nichtansprechen ist [1]. Die Ersetzung fehlender Werte mittels multipler Imputation (MI) ist daher in der hier vorliegenden Datensituation gegenüber einer Non-Responder-Imputation (NRI) zu bevorzugen. Für die Endpunkte der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden daher im vorliegenden Addendum die Analysen mit Ersetzung der fehlenden Werte mittels MI herangezogen.

Bei den Analysen zu der relevanten Teilpopulation, die der pU mit seiner Stellungnahme nachgereicht hat, wurden die in der Dossierbewertung beschriebenen Limitationen hinsichtlich vom pU getroffener Annahmen sowie Einschränkungen der Analysepopulation adressiert (siehe dazu auch Abschnitt 2.1). Dadurch, sowie durch den neuen Datenschnitt mit deutlich mehr Patientinnen und Patienten, ergeben sich nun robustere und daher interpretierbare Ergebnisse für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Für die Responderanalysen zum SF-36 ist allerdings basierend auf den

Angaben im Dossier und in der Stellungnahme unklar, welches Responsekriterium der pU verwendet hat. Zwar beschreibt er, dass er ein Responsekriterium entsprechend 15 % der Skalenspannweite („IQWiG-Kriterium“) verwendet hat, welche Skalenspannweite er zugrunde legt und welche Punktzahl sich damit als 15 %-Responsekriterium ergibt, gibt er jedoch nicht an. Die Responderanalysen zum SF-36 werden daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Für die Responderanalysen des IBDQ gibt der pU zwar ebenfalls nicht die genaue Punktzahl der Responsekriterien an, allerdings beschreibt er nachvollziehbar, welche Skalenspannweiten er zur Berechnung des 15 %-Responsekriteriums zugrunde gelegt hat. Es wird daher davon ausgegangen, dass die verwendeten Responsekriterien den Vorgaben der Allgemeinen Methoden des Instituts [5] entsprechen, die Responderanalysen des IBDQ werden daher zur Nutzenbewertung herangezogen. Für den SF-36 werden stattdessen die Auswertungen auf Basis eines gemischten Modells mit wiederholten Messungen (MMRM) herangezogen. Der geschätzte Effekt stellt den Unterschied in den Änderungen zwischen den Behandlungsgruppen zu Woche 24 dar. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz wird eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) analog zu Hedges' g unter Verwendung der aus der MMRM-Auswertung geschätzten Mittelwertdifferenz (MD) und dem zugehörigen Konfidenzintervall (KI) bestimmt. Da der pU seine Berechnung der SMD nicht auf Basis der geschätzten MD durchgeführt hat, wurden eigene Berechnungen vorgenommen.

Es ist anzumerken, dass für die Bestandteile des PRO-2 (Stuhlfrequenz und abdominale Schmerzen) keine Analysen mit MI-Ersetzung vorliegen. Subgruppenanalysen zu Endpunkten der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit MI-Ersetzung liegen ebenfalls nicht vor (siehe dazu auch Abschnitt 2.2.4).

Steroidfreie Remission

Der Endpunkt steroidfreie Remission, 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, ist nicht zur Nutzenbewertung geeignet. Dies ist darin begründet, dass in der Studie SEQUENCE unklar bleibt, bei wie vielen Patientinnen und Patienten eine Therapie ausschließlich mit topischen Kortikosteroiden (mit ggf. lokalen Nebenwirkungen vs. ggf. systemische Nebenwirkungen bei oraler Gabe) erfolgte. Die Patientenrelevanz der hier vorliegenden Operationalisierung zur Steroidfreiheit bleibt damit unklar. Die Ergebnisse werden ergänzend in Anhang B dargestellt. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist außerdem zu beachten, dass zu Studienbeginn nur 25 % der Patientinnen und Patienten mit Kortikosteroiden behandelt wurden.

Hospitalisierung

Krankheitsspezifische Hospitalisierung und Gesamthospitalisierung

Aus dem Dossier des pU ging für den Endpunkt krankheitsspezifische Hospitalisierung nicht hervor, wie die krankheitsspezifischen Ereignisse adjudiziert wurden. In seiner Stellungnahme stellt der pU klar, dass dies ausschließlich durch die Prüferinnen und Prüfer erfolgte und legt zusätzlich eine Auflistung der Preferred Terms (PT) vor, die dem Ereignis einer krankheitsspezifischen Hospitalisierung zugrunde liegen. Dabei zeigt sich, dass für 6 der 20 Ereignisse im Vergleichsarm die zugrunde liegenden PTs fehlen. Es bleibt zudem unklar, warum der pU z. B. das PT Diarrhö als erkrankungsspezifisches Ereignis im Endpunkt krankheitsspezifische Hospitalisierung berücksichtigt, während dieses PT in den Auswertungen zu UEs nicht als erkrankungsspezifisches Ereignis gewertet wird. Insgesamt ist nicht hinreichend sichergestellt, dass der Endpunkt krankheitsspezifische Hospitalisierung tatsächlich überwiegend schwere durch Morbus Crohn bedingte Ereignisse abbildet. Der Endpunkt wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Des Weiteren ist anzumerken, dass Daten zur Hospitalisierung (im Rahmen der Erhebung zu Nebenwirkungen) bis zu 20 Wochen nach Therapieabbruch (bzw. möglichst sogar bis 20 Wochen nach Studienabbruch) erhoben wurden und in die Auswertungen eingehen sollten. Es ist daher davon auszugehen, dass auch Daten unter Folgetherapie in die Auswertungen eingingen, wobei unklar bleibt ob Hospitalisierungen ggf. auch zur Einleitung von Folgetherapien erfolgten; Angaben zu den nach Therapieabbruch eingesetzten Folgetherapien liegen jedoch nicht vor. Dies betrifft auch den Endpunkt Gesamthospitalisierung, der ebenfalls maßgeblich durch die potenziell krankheitsspezifischen Ereignisse beeinflusst wird. Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamthospitalisierung sind somit nicht sinnvoll interpretierbar und werden daher ebenfalls nicht dargestellt.

Endpunkte zu Nebenwirkungen

Gesamtraten inklusive erkrankungsbezogener Ereignisse nicht zur Nutzenbewertung geeignet

Der pU legt analog zu seinem Dossier im Rahmen der Stellungnahmen Analysen zu UEs, SUEs und schweren UEs jeweils inklusive und exklusive erkrankungsbezogene Ereignisse vor. In der Dossierbewertung wurde kritisiert, dass die Auswahl der Ereignisse, die der pU als erkrankungsbezogen ansieht, zum einen nicht vollständig erscheint, und dass zum anderen unklar bleibt, mit welcher Rationale die entsprechenden Ereignisse vom pU ausgewählt wurden. Diese Kritikpunkte wurden in der Stellungnahme des pU nicht adressiert. Daher sind die vom pU vorgelegten Analysen exklusive erkrankungsbezogene Ereignisse nach wie vor nicht zur Nutzenbewertung geeignet.

Behelfsweise wurden in der Dossierbewertung A22-133 die Gesamtraten inklusive erkrankungsbezogener Ereignisse herangezogen, da auf Basis der UEs auf Ebene von System

Organ Class (SOC) und PTs hinreichend sicher ausgeschlossen werden konnte, dass durch eine höhere Anzahl erkrankungsbezogener Ereignisse im Vergleichsarm mögliche Nachteile der Intervention mit Risankizumab überdeckt werden. In der nun vorliegenden Datensituation ist es jedoch nicht möglich, die Gesamtraten inklusive erkrankungsbezogener Ereignisse heranzuziehen. Dies ist darin begründet, dass der Anteil erkrankungsbezogener Ereignisse zum 2. Datenschnitt nun hoch ist (insbesondere SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und PT Morbus Crohn; siehe Anhang C). Hierdurch werden die Ergebnisse in den Endpunkten zu UEs zugunsten von Risankizumab beeinflusst. Die Gesamtraten inklusive erkrankungsbezogener Ereignisse sind in der vorliegenden Situation daher nicht zur Nutzenbewertung geeignet. Um dennoch eine Nutzen-Schaden-Abwägung (siehe Abschnitt 2.3.2) zu ermöglichen, werden die Gesamtraten zu SUEs und schweren UEs exklusive erkrankungsbezogener Ereignisse trotz der oben beschriebenen Limitationen näherungsweise betrachtet. In diesen Auswertungen werden zumindest einige erkrankungsbezogene Ereignisse (u. a. PT Morbus Crohn) nicht berücksichtigt und ermöglichen somit eine ungefähre Abschätzung der Effekte in den Endpunkten zu SUEs und schweren UEs. Zudem ergeben sich aus den Ergebnissen zu weiteren spezifischen UEs keine Anhaltspunkte für einen höheren Schaden von Risankizumab. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs legt der pU keine Auswertungen exklusive erkrankungsbezogener Ereignisse vor, die Auswertungen zu UEs sind somit neben den beschriebenen Limitationen zusätzlich unvollständig. Zudem bestehen Unsicherheiten, wie viele der Studienabbrecher je Behandlungsarm tatsächlich nach Studienabbruch nachbeobachtet wurden (siehe Abschnitt 2.2.2) Die Gesamtraten exklusive erkrankungsbezogener Ereignisse für die Endpunkte SUEs und schwere UEs sind in der Gesamtschau somit mit sehr hoher Unsicherheit behaftet und werden nur ergänzend in Anhang A dargestellt.

2.2.2 Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie SEQUENCE als niedrig eingestuft (siehe Dossierbewertung A22-133).

Tabelle 3 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 3: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT: Risankizumab vs. Ustekinumab

Studie	Studienbene	Endpunkte							
		Gesamtmortalität ^a	Klinische Remission (PRO-2)	Symptomatik (IBDQ: Darmsymptome, systemische Symptome)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (IBDQ, SF-36)	SUEs	Schwere UEs ^b	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
SEQUENCE	N	N	H ^c	H ^c	H ^c	– ^d	– ^d	– ^d	– ^e

a. Todesfälle wurden im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben.
 b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.
 c. hoher Anteil ersetzter (vgl. Tabelle 2) bzw. fehlender Werte sowie fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung
 d. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.1
 e. Es wurden keine spezifischen UEs basierend auf den in der relevanten Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignissen identifiziert.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; PRO: Patientenberichtete Endpunkte; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF-36: Short Form – 36; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Das Verzerrungspotenzial für das Ergebnis zum Endpunkt Gesamtmortalität wird als niedrig bewertet. Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität wird jeweils wegen des hohen Anteils ersetzter bzw. fehlender Werte (siehe Tabelle 2) sowie der fehlenden Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch bewertet. Die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs werden wie in Abschnitt 2.2.1 beschrieben nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Die Ergebnisse zu den Gesamtraten exklusive erkrankungsbedingter Ereignisse werden lediglich ergänzend betrachtet. Daher entfällt für die Ergebnisse zu diesen Endpunkten die Bewertung des Verzerrungspotenzials. Es ist jedoch anzumerken, dass für die Ergebnisse zu SUEs und schweren UEs aus den vom pU nachgereichten Daten weiterhin nicht ersichtlich ist, wie viele der Studienabbrecher je Behandlungsarm tatsächlich nach Studienabbruch nachbeobachtet wurden. Da der Anteil der Studienabbrecher zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlich hoch ist (10 % vs. 18 %), kann sich dadurch ein Unterschied in der Dauer der Nachbeobachtung zwischen den Behandlungsarmen ergeben. Dies wird möglicherweise nicht in den durch den pU gemachten Angaben zur Nachbeobachtungsdauer abgebildet, da diese nicht auf tatsächlich beobachteten

Nachbeobachtungszeiten basieren, sondern – zumindest teilweise – fiktiv berechnet wurden, indem eine Nachbeobachtung von 140 Tagen nach Studienabbruch angenommen wurde. Diese in der Dossierbewertung beschriebene Unsicherheit besteht somit weiterhin.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Wie in Abschnitt 2.1 beschrieben, hat nur ein nicht relevanter Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (< 1%) keine vorangegangene fehlgeschlagene Behandlung mit einem TNF- α -Antagonisten erhalten und ist somit nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst. Daher entfällt die in der Dossierbewertung A22-133 beschriebene Unsicherheit, die sich aus dem unklaren Anteil entsprechender Patientinnen und Patienten ergab.

Es besteht jedoch nach wie vor die in der Dossierbewertung beschriebene Unsicherheit hinsichtlich der der nicht vollständig fachinformationskonformen Verabreichung von Ustekinumab im Kontrollarm. Die Aussagesicherheit der Studie SEQUENCE ist deshalb insgesamt weiterhin eingeschränkt. Daher können auf Basis der verfügbaren Informationen für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

2.2.3 Ergebnisse

Tabelle 4 und Tabelle 5 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Risankizumab mit Ustekinumab bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, dieses nicht vertragen haben oder nicht mehr darauf ansprechen, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Ergebnisse zu den Gesamtraten der UEs exklusive erkrankungsbezogener Ereignisse sind ergänzend in Anhang A dargestellt. Die Ergebnisse zum Endpunkt steroidfreie Remission sind ergänzend in Anhang B dargestellt. Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in Anhang C dargestellt.

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab

Studie Endpunktkategorie 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
SEQUENCE (Datenschnitt 12.01.2023)					
Mortalität (bis 09.12.2022)					
Gesamt mortalität ^b	222	0 (0,0)	224	0 (0,0)	–
Morbidität (zu Woche 24)^c					
Klinische Remission (PRO-2) ^d	222	138 (62,3)	224	107 (47,7)	1,30 [1,09; 1,55]; 0,004
Stuhlfrequenz				k. A. ^e	
abdominale Schmerzen				k. A. ^e	
Darmsymptome (IBDQ) ^f	222	180 (80,9)	224	142 (63,5)	1,27 [1,13; 1,44]; < 0,001
systemische Symptome (IBDQ) ^f	222	155 (70,0)	224	142 (63,4)	1,11 [0,97; 1,28]; 0,126
gesundheitsbezogene Lebensqualität (zu Woche 24)^c					
IBDQ-Gesamtscore ^f	222	167 (75,0)	224	134 (59,7)	1,25 [1,09; 1,44]; 0,002
Darmsymptome (IBDQ) ^f	222	180 (80,9)	224	142 (63,5)	1,27 [1,13; 1,44]; –
emotionale Funktion (IBDQ) ^f	222	137 (61,8)	224	112 (50,0)	1,24 [1,04; 1,47]; –
soziale Funktion (IBDQ) ^f	222	161 (72,5)	224	136 (60,5)	1,19 [1,04; 1,37]; –
systemische Symptome (IBDQ) ^f	222	155 (70,0)	224	142 (63,4)	1,11 [0,97; 1,28]; –
<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; vgl. Tabelle 2.</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</p> <p>e. zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.1; Ergebnisse der NRI-Analyse (RR [95 %-KI]; p-Wert): Klinische Remission (PRO-2): 1,28 [1,05; 1,55]; 0,013; Stuhlfrequenz: 1,27 [1,07; 1,50]; 0,007; abdominale Schmerzen: 1,19 [1,02; 1,37]; 0,023</p> <p>f. 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>IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Health Component Summary Score; MI: Multiple Imputation; 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; SF-36: Short Form-36; TNF: Tumornekrosefaktor</p>					

Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Risankizumab			Ustekinumab			Risankizumab vs. Ustekinumab
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Woche 24 MW ^b (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
SEQUENCE (Datenschnitt 12.01.2023)							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
SF-36 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] ^c : 0,49 [0,29; 0,70]
SF-36 MCS ^d	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] ^c : 0,22 [0,01; 0,42]
<p>a. 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>b. MW und SE (Änderung zu Woche 24 pro Behandlungsgruppe) sowie MD, KI und p-Wert (Gruppenvergleich): MMRM; adjustiert bezüglich Ausgangswert sowie Anzahl vorangegangener fehlgeschlagener Behandlungen mit TNF-α-Inhibitoren (≤ 1, > 1) und Kortikosteroideinnahme zu Studienbeginn (ja, nein). Effekt stellt den Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen der Änderungen von Studienbeginn zu Woche 24 dar.</p> <p>c. eigene Berechnung basierend auf MD und KI des MMRM</p> <p>d. zu den Subskalen des SF-36 liegen keine Daten vor</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Health Component Summary Score; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PCS: Physical Health Component Summary Score; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SF-36: Short Form-36; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz</p>							

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt 2.2.2).

Mortalität

Gesamtmortalität

Todesfälle wurden in der Studie SEQUENCE im Rahmen der unerwünschten Ereignisse erhoben. Es traten in beiden Behandlungsarmen keine Todesfälle auf. Es ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Klinische Remission (PRO-2)

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. Dieser Unterschied ist jedoch nicht mehr als geringfügig (siehe Abschnitt 2.3.1). Es ergibt sich für den Endpunkt klinische Remission kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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. Es ergibt sich für den Endpunkt Darmsymptome ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen 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. Es ergibt sich für den Endpunkt systemische Symptome kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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. Es ergibt sich für den IBDQ-Gesamtscore ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab.

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 (KI) der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) liegt vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert. Es ergibt sich für den SF-36 körperlicher Summenscore (PCS) ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab.

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 %-KI der SMD liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs [-0,2; 0,2]. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der beobachtete Effekt relevant ist. Es ergibt sich für den SF-36 MCS kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs

Zu den Endpunkten der Nebenwirkungen liegen keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt 2.2.1).

2.2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In dem vorliegenden Addendum werden die folgenden Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (≥ 18 bis < 40 vs. ≥ 40 bis < 65 vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Krankheitsschwere (Crohn's Disease Activity Index ≤ 300 vs. > 300)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Wie in Abschnitt 2.2.1 beschrieben, liegen für die Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine Subgruppenanalysen mit Ersetzung fehlender Werte mittels MI und somit keine geeigneten Subgruppenauswertungen vor.

2.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [5].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.2 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 6).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Symptomatik geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Klinische Remission (PRO-2)

Der Endpunkt Klinische Remission (PRO-2) setzt sich zusammen aus den Endpunkten Stuhlfrequenz und abdominale Schmerzen. Zu Studienbeginn lag die durchschnittliche tägliche Stuhlfrequenz mit 5,5 unterhalb des Anstiegs von ≥ 7 Stuhlgängen über dem Ausgangswert für die Definition als schweres unerwünschtes Ereignis gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (siehe Tabelle 1). Die durchschnittlichen täglichen abdominalen Schmerzen lagen auf der verwendeten Skala bei 2 von 0 bis 3, was dem Schweregrad „mittelschwer“ entspricht. Der Endpunkt Klinische Remission (PRO-2) wird daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome zugeordnet.

Darmsymptome (IBDQ) und systemische Symptome (IBDQ)

Für die Endpunkte Darmsymptome (IBDQ) und systemische Symptome (IBDQ) liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Diese beiden Endpunkte werden daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome zugeordnet.

Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Risankizumab vs. Ustekinumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Risankizumab vs. Ustekinumab Ereignisanteil (%) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0 % vs. 0 % RR: –	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Klinische Remission (PRO-2) ^c	62,3 % vs. 47,7 % RR: 1,30 [1,09; 1,55] RR: 0,77 [0,65; 0,92] ^d p = 0,004	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
Darmsymptome (IBDQ) ^f	80,9 % vs. 63,5 % RR: 1,27 [1,13; 1,44] RR: 0,79 [0,69; 0,88] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
systemische Symptome (IBDQ) ^f	70,0 % vs. 63,4 % RR: 1,11 [0,97; 1,28] p = 0,126	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
IBDQ-Gesamtscore ^f	75,0 % vs. 59,7 % RR: 1,25 [1,09; 1,44] RR: 0,80 [0,69; 0,92] ^d p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
SF-36 körperlicher Summenscore (PCS)	MW: 10,1 vs. 6,8 MD: 3,35 [1,97; 4,73] p < 0,001 SMD: 0,49 [0,29; 0,70] ^g Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität $0,20 < KI_u \leq 0,30$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
SF-36 psychischer Summenscore (MCS)	MW: 8,1 vs. 6,1 MD: 1,91 [0,12; 3,69] p = 0,036 SMD: 0,22 [0,01; 0,42] ^g	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	keine geeigneten Daten ^h	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	keine geeigneten Daten ^h	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine geeigneten Daten ^h	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Risankizumab vs. Ustekinumab (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Risankizumab vs. Ustekinumab Ereignisanteil (%) bzw. MW Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. 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</p> <p>d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>e. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>f. operationalisiert als Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite</p> <p>g. Liegt das KI für die SMD vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$, wird dies als relevanter Effekt interpretiert. In anderen Fällen lässt sich nicht ableiten, dass ein relevanter Effekt vorliegt.</p> <p>h. zur Begründung siehe Abschnitt 2.2.1</p> <p>IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; KI_u: untere Grenze des Konfidenzintervalls; MCS: Mental Health Component Summary Score; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; PCS: Physical Health Component Summary Score; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RR: relatives Risiko; SF-36: Short Form-36; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 7 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 7: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab

Positive Effekte	Negative Effekte
Morbidität nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome <ul style="list-style-type: none"> ▪ Darmsymptome (IBDQ): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	–
gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ IBDQ-Gesamtscore: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ SF-36 körperlicher Summenscore (PCS): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	–
Für Endpunkte zu Nebenwirkungen liegen keine geeigneten Daten vor.	
IBDQ: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; PCS: Physical Health Component Summary Score; SF-36: Short Form-36	

In der Gesamtschau zeigen sich im 2. Datenschnitt der Studie SEQUENCE ausschließlich positive Effekte von Risankizumab im Vergleich zu Ustekinumab. In der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome zeigt sich für den Endpunkt Darmsymptome (IBDQ) ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für den IBDQ-Gesamtscore und den SF-36 körperlicher Summenscore (PCS) jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen liegen keine verwertbaren Daten vor. Aus den vorliegenden Auswertungen kann ein relevant höherer Schaden von Risankizumab jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, sodass die positiven Effekte nicht infrage gestellt werden.

Zusammenfassend ergibt sich daher für Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Risankizumab aus der Dossierbewertung A22-133 für Fragestellung 2: für Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die auf ein Biologikum unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben, ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Risankizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Fragestellung 1 ergibt sich keine Änderung im Vergleich zur Dossierbewertung A22-133.

Die nachfolgende Tabelle 8 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Risankizumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A22-133 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 8: Risankizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn ^b , die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben	ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab) ^{c, d}	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn ^b , die auf ein Biologikum (TNF- α -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben	ein TNF- α -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab) ^{c, d}	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ^e

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.

b. Es wird davon ausgegangen, dass Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Morbus Crohn, die weiterhin für eine medikamentöse Therapie (wie Biologika) infrage kommen, nicht für eine chirurgische Resektion befallener Darmabschnitte infrage kommen.

c. Neben einem Wechsel der Wirkstoffklasse, kann auch ein Wechsel innerhalb der Wirkstoffklasse in Betracht gezogen werden. Es wird davon ausgegangen, dass eventuell mögliche Dosisanpassungen bereits ausgeschöpft sind.

d. Eine Fortführung einer unzureichenden Therapie entspricht nicht der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

e. In die Studie SEQUENCE wurden nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die unzureichend auf TNF- α -Antagonisten angesprochen haben. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten die eine vorherige Integrin- oder Interleukin-Inhibitor-Therapie hatten, übertragen werden können.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; TNF: Tumornekrosefaktor

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Risankizumab (Morbus Crohn); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 03.04.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-133_risankizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. AbbVie Deutschland. Risankizumab (Skyrizi); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 12.04.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/914/>.
3. AbbVie. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1532: Risankizumab (Morbus Crohn); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/914/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. AbbVie. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Efficacy Assessor-Blinded Study of Risankizumab Compared to Ustekinumab for the Treatment of Adult Subjects With Moderate to Severe Crohn's Disease Who Have Failed Anti-TNF Therapy; study M20-259; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2023.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.

Anhang A Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zu den Gesamtraten der Nebenwirkungen exklusive erkrankungsbezogener Ereignisse

Tabelle 9: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab

Studie Endpunktkategorie 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
SEQUENCE (Datenschnitt 12.01.2023)					
Nebenwirkungen (bis 09.12.2022)^b					
UEs (ergänzend dargestellt)	222	174 (78,4)	224	155 (69,2)	–
SUEs	222	14 (6,3)	224	20 (8,9)	0,71 [0,37; 1,36]; 0,300
schwere UEs ^c	222	24 (10,8)	224	26 (11,6)	0,93 [0,55; 1,57]; 0,790
Abbruch wegen UEs				k. A. ^d	
<p>a. RR, KI und p-Wert: generalisiertes lineares Modell mit Log-Link; unadjustiert b. exklusive erkrankungsbezogener Ereignisse; zur Begründung des Vorgehens siehe Abschnitt 2.2.1 c. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 d. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs legt der pU keine Auswertungen exklusive erkrankungsbezogener Ereignisse vor.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Anhang B Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zur Morbidität (steroidfreie Remission)

Tabelle 10: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab

Studie Endpunktkategorie 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
SEQUENCE (Datenschnitt 12.01.2023)					
Morbidität (Woche 24)					
Steroidfreie Remission (PRO-2) ^{b, c}	222	128 (57,5)	224	93 (41,7)	1,36 [1,11; 1,65]; 0,003
<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. 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 bei gleichzeitiger Steroidfreiheit</p> <p>c. fehlende Werte wurden mittels MI ersetzt (Risankizumab vs. Ustekinumab): 42 (18,9 %) vs. 52 (23,2 %)</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MI: multiple Imputation; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; NRI: Non-Responder-Imputation; PRO: Patientenberichteter Endpunkt; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; TNF: Tumornekrosefaktor</p>					

Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, / und SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 11: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Risankizumab N = 222	Ustekinumab N = 224
SEQUENCE (Datenschnitt 12.01.2023)		
Gesamtrate UEs^c (bis 09.12.2022)	179 (80,6)	166 (74,1)
Blood and lymphatic system disorders	17 (7,7)	21 (9,4)
Anaemia	8 (3,6)	15 (6,7)
Gastrointestinal disorders	65 (29,3)	77 (34,4)
Crohn's disease	14 (6,3)	30 (13,4)
Diarrhoea	10 (4,5)	4 (1,8)
General disorders and administration site conditions	32 (14,4)	24 (10,7)
Fatigue	10 (4,5)	3 (1,3)
Pyrexia	17 (7,7)	7 (3,1)
Infections and infestations	96 (43,2)	81 (36,2)
COVID-19	41 (18,5)	37 (16,5)
Injury, poisoning and procedural complications	9 (4,1)	11 (4,9)
Investigations	32 (14,4)	31 (13,8)
Metabolism and nutrition disorders	17 (7,7)	18 (8,0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	31 (14,0)	35 (15,6)
Arthralgia	10 (4,5)	17 (7,6)
Nervous system disorders	25 (11,3)	16 (7,1)
Headache	11 (5,0)	9 (4,0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	14 (6,3)	12 (5,4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	30 (13,5)	28 (12,5)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den nachgereichten Daten des pU übernommen c. inklusive erkrankungsbezogener Ereignisse</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 12: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Risankizumab N = 222	Ustekinumab N = 224
SEQUENCE (Datenschnitt 12.01.2023)		
Gesamtrate SUEs^c (bis 09.12.2022)	19 (8,6)	34 (15,2)
Gastrointestinal disorders	8 (3,6)	21 (9,4)
Crohn's disease	3 (1,4)	10 (4,5)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 25.0; SOC- Schreibweise ohne Anpassung aus den nachgereichten Daten des pU übernommen</p> <p>c. inklusive erkrankungsbezogener Ereignisse</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;</p>		

Tabelle 13: Häufige schwere UEs^a (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Risankizumab N = 222	Ustekinumab N = 224
SEQUENCE (Datenschnitt 12.01.2023)		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^d (bis 09.12.2022)	31 (14,0)	38 (17,0)
Gastrointestinal disorders	9 (4,1)	23 (10,3)
Crohn's disease	3 (1,4)	11 (4,9)
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 25.0; SOC- Schreibweise ohne Anpassung aus den nachgereichten Daten des pU übernommen</p> <p>c. inklusive erkrankungsbezogener Ereignisse</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 14: Abbruch wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Risankizumab vs. Ustekinumab

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Risankizumab N = 222	Ustekinumab N = 224
SEQUENCE (Datenschnitt 12.01.2023)		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs^b (bis 09.12.2022)	8 (3,6)	10 (4,5)
Gastrointestinal disorders	5 (2,3)	7 (3,1)
Abdominal pain	1 (0,5)	0 (0)
Ascites	0 (0)	1 (0,4)
Crohn's disease	3 (1,4)	6 (2,7)
Small intestinal perforation	1 (0,5)	0 (0)
Subileus	0 (0)	1 (0,4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (0,9)	0 (0)
Arthritis	1 (0,5)	0 (0)
Sacroiliitis	1 (0,5)	0 (0)
Reproductive system and breast disorders	0 (0)	1 (0,4)
Vaginal fistula	0 (0)	1 (0,4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0,5)	2 (0,9)
Psoriasis	1 (0,5)	1 (0,4)
Urticaria	0 (0)	1 (0,4)
<p>a. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus den nachgereichten Daten des pU übernommen</p> <p>b. inklusive erkrankungsbezogener Ereignisse</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		