



## (20922,21327,21718,21719) SKYIRZI, AbbVie AG

### Änderung der Limitierung und Aufnahme neuer galenischen Formen von SKYIRZI per 01. Dezember 2023

#### 1 Zulassung Swissmedic

Für SKYIRZI wurde von Swissmedic zusätzlich zu den zugelassenen Indikationen per 14. September 2023 die folgende Indikation zugelassen:

*„SKYIRZI ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum angesprochen haben, nicht mehr ansprechen oder diese(s) nicht vertragen haben.“*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

##### Wirkmechanismus<sup>1</sup>

Risankizumab ist ein humanisierter Immunglobulin G1 (IgG1) monoklonaler Antikörper, der selektiv mit hoher Affinität an die p19-Untereinheit des humanen Zytokins Interleukin 23 (IL-23) bindet und dessen Interaktion mit dem IL-23-Rezeptorkomplex hemmt. IL-23 ist ein natürlich vorkommendes Zytokin, das an Entzündungs- und Immunreaktionen beteiligt ist. IL-23 unterstützt die Proliferation, die Erhaltung und die Aktivierung von Th17-Zellen, die IL-17A, IL-17F und IL-22 sowie weitere proinflammatorische Zytokine produzieren und eine zentrale Rolle bei der Pathogenese von entzündlichen Autoimmunerkrankungen wie Psoriasis und Morbus Crohn spielen. Bei Patienten mit Plaque-Psoriasis findet sich in Hautläsionen gegenüber nicht betroffenen Arealen eine Hochregulation von IL-23. IL-23 ist bei Patienten mit Morbus Crohn in entzündeter Darmmukosa im Vergleich zur Darmmukosa gesunder Personen erhöht. Indem Risankizumab die Bindung von IL-23 an seinen Rezeptor blockiert, hemmt Risankizumab die IL-23-abhängige zelluläre Signaltransduktion und die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine. Risankizumab bindet nicht an humanes IL-12, welches wie das IL-23 auch eine p40-Untereinheit besitzt.

##### Standard of Care<sup>2</sup>

Morbus Crohn ist eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung, die meist schubartig verläuft. Der Morbus Crohn ist gekennzeichnet durch ein heterogenes Bild diverser Phänotypen. Das Befallsmuster

---

<sup>1</sup> Fachinformation SKYIRZI, September 2023

<sup>2</sup> S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn (August 2021)

und das Ausmass des Befalls variieren stark. Prinzipiell können alle Abschnitte des Gastrointestinaltrakts in unterschiedlicher Kombination befallen sein. Am häufigsten ist der Morbus Crohn im letzten Teil des Dünndarms lokalisiert. Typische Symptome sind Bauchschmerzen und starke Durchfälle. Medikamentöse und chirurgische Maßnahmen zielen auf die Kontrolle der entzündlichen Aktivität ab; keine der Maßnahmen induziert eine Heilung. Eine eindeutige Trennung zwischen remissionsinduzierender und remissionserhaltender Therapie ist heute in vielen Situationen nicht mehr gegeben, da viele Therapeutika in beiden Situationen eingesetzt werden können.

Therapie akuter Schub, hohe Krankheitsaktivität:

- systemische oder lokale Kortikosteroide je nach Befallsmuster (von einer langfristigen Kortisontherapie wird aufgrund der Nebenwirkungen abgeraten)
- Mesalazin

Remissionsinduzierende und remissionserhaltende Therapie bei ausgedehntem Befall des Dünndarmes oder des oberen Gastrointestinaltraktes:

- initial mit systemischen Kortikosteroiden
- Immunmodulatoren wie Thiopurine und Methotrexat
- Biologika wie TNF $\alpha$ -Inhibitoren (Infliximab, Adalimumab und Certolizumab\*) Interleukin 12/23 Antikörper (Ustekinumab) und  $\alpha$ 4 $\beta$ 7-Integrin Antagonisten (Vedolizumab) werden bei schweren Krankheitsschüben gegeben oder als Langzeitbehandlung anstelle oder zusammen mit Immunmodulatoren wie Thiopurine oder Methotrexat.

\* wird in der Schweiz bei mittelschwer bis schwerem aktivem Morbus Crohn nicht vergütet (nicht abschliessend)

Definition der wichtigsten Wirksamkeitsendpunkte [Tabelle 1]:

Tabelle 1: Definition der Wirksamkeitsendpunkte

CDAI	Crohn's Disease Activity Index: Ist ein Werkzeug um verschiedene Symptome eines Patienten mit Morbus Crohn quantitativ zu bewerten, um die Krankheitsaktivität zu bestimmen. <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0-149 Punkte: Asymptomatische Remission</li> <li>• 150-220 Punkte: Mild bis mässig aktiver Morbus Crohn</li> <li>• 221-450 Punkte: Mässig bis stark aktiver Morbus Crohn</li> <li>• 451-1100 Punkte: Stark aktive bis fulminante Krankheit</li> </ul>
CDAI Remission	CDAI < 150
SF/BSW klinische Remission	Anteil Patienten mit einer durchschnittlichen täglich Stuhlfrequenz (SF) $\leq$ 2.8 und nicht schlechter als der Ausgangswert und durchschnittlicher täglicher Bauchschmerzwert (BSW) von $\leq$ 1 und nicht schlechter als der Ausgangswert.
CDAI klinisches Ansprechen	Anteil Patienten mit einer Reduktion des CDAI $\geq$ 100 Punkte zum Ausgangswert.
SF/BSW klinisches Ansprechen	Anteil Patienten mit $\geq$ 30% Reduktion der durchschnittlichen täglichen Stuhlfrequenz und/oder $\geq$ 30% Reduktion des durchschnittlichen täglichen Bauchschmerzwertes. Beide Werte dürfen nicht tiefer als der Ausgangswert sein.
Verbessertes SF/BSW Ansprechen	Anteil Patienten mit $\geq$ 60% Reduktion der durchschnittlichen täglichen Stuhlfrequenz und/oder $\geq$ 35% Reduktion des durchschnittlichen täglichen Bauchschmerzwertes. Beide Werte dürfen nicht tiefer als der Ausgangswert sein.
SES-CD	Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease Dieser Score hilft der endoskopischen Aktivitätsbeurteilung (Grösse der Ulzeration, Ausdehnung der Ulzeration, Ausdehnung der Läsion, Stenosen).
Endoskopische Remission	Anteil der Patienten mit einem SES-CD Wert von < 4 und mindestens 2 Punkte Reduktion im Vergleich zum Ausgangswert und kein Zwischenwert > 1 in einer individuellen Variabel, beurteilt durch einen zentralen Prüfarzt.
Endoskopisches Ansprechen	Anteil Patienten mit einem Rückgang des SES-CD Scores von > 50% gegenüber dem Ausgangswert oder bei isolierter Ilealerkrankung und einem SES-CD von mindestens einer Verringerung um 2 Punkte gegenüber dem Ausgangswert

## Studienlage

Die Wirksamkeit und Sicherheit von SKYRIZI in der Indikation Morbus Crohn wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, placebokontrollierten Phase-III Induktionsstudien (ADVANCE<sup>3</sup> und MOTIVATE<sup>4</sup>) untersucht. Bei Patienten, die in der ADVANCE und MOTIVATE-Studie ein Ansprechen zeigten, wurde in der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, placebokontrollierten Phase-III, open-label Extension Erhaltungsstudie (FORTIFY<sup>5</sup>) das Langzeitansprechen beurteilt. In einer weiteren randomisierten, Assessor-blinded, multizentrischen Phase-III Studie (SEQUENCE) wird die Wirksamkeit von SKYRIZI in der Indikation Morbus Crohn gegenüber der Wirksamkeit von STELARA (Ustekinumab), einem IL-12/23-Inhibitor, verglichen. Zum aktuellen Zeitpunkt liegen keine publizierten Daten zu dieser Studie vor.

### Studie 1 (NCT03105128)

**D'Haens, G., et al. (2022). Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. The Lancet, 2022 (399): 2015-2030. (ADVANCE TEIL)**

#### Design:

Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III Induktionsstudie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab (600 mg i.v, 1200 mg i.v in Woche 0,4 und 8) bei Patienten mit mässig bis schwerem aktivem Morbus Crohn untersuchte, welche zuvor eine Unverträglichkeit oder unzureichendes Ansprechen auf ein oder mehrere zugelassene Biologika oder eine konventionelle Therapie gezeigt haben.

#### Wichtigste Einschlusskriterien:

- Alter 16-80 Jahren,
- Patienten mit mässig bis schwerem aktivem Morbus Crohn (diagnostiziert mindestens 3 Monate vor Studienbeginn), die zuvor eine Unverträglichkeit oder ein unzureichendes Ansprechen auf ein oder mehrere zugelassene Biologika oder eine konventionelle Therapie gezeigt haben,
- Crohn's Activity Index (CAI) von 220 bis 450 bei Behandlungsbeginn,
- Durchschnittliche tägliche Stuhlfrequenz ( $\geq 4$ ) oder durchschnittlicher täglicher Bauchschmerzwert ( $\geq 2$ ) bei Behandlungsbeginn,
- Endoskopischer Nachweis einer Schleimhautentzündung dokumentiert durch den Simple Endoscopic Score für Morbus Crohn (SES-CD  $\geq 6$ , bzw.  $\geq 4$  bei isolierter Ileuserkrankung).

#### Wichtigste Ausschlusskriterien:

- Vorhandensein von Colitis Ulcerosa oder Colitis Indeterminata,
- Patienten, die 8 Wochen vor Baseline mit Ustekinumab oder 12 Wochen vor Baseline mit zugelassenen biologischen Präparaten (z.B. Infliximab, Adalimumab, Certolizumab, Vedolizumab, Natalizumab) behandelt wurden,
- Patienten, die zuvor mit Wirkstoffen (z.B. Risankizumab) zielend auf p19 behandelt wurden,
- Patienten, die eine chirurgische Darmresektion innerhalb der letzten 3 Monate vor Baseline oder eine Vorgeschichte von  $\geq 3$  Darmresektionen hatten,
- Patienten mit bekannten Komplikationen des Morbus Crohn (z.B. symptomatische Darmverengungen) oder jede andere Manifestation, die eine Operation während der Teilnahme an der Studie erforderlich hätte machen können.

---

<sup>3</sup> D'Haens, G., et al. (2022). Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. The Lancet, 2022 (399): 2015-2030.

<sup>4</sup> D'Haens, G., et al. (2022). Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. The Lancet, 2022 (399): 2015-2030.

<sup>5</sup> Ferrante M., et al. (2022). Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, with-drawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. The Lancet, 2022 (399): 2031-2046.

Baseline Charakteristika waren zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen. Die Probanden waren zwischen 18 und < 40 Jahre alt und hatte ein normales Gewicht gemäss Body-Mass-Index (BMI). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach: zuvor durchgeführter Biologika-Therapie (1,>1), der Verwendung von Steroiden zu Beginn der Behandlung (ja/nein), zulässigem SES-CD zu Beginn der Behandlung (original/alternativ).<sup>6</sup>

Von den 850 Patienten, welche effektiv behandelt wurden, hatten 491 Patienten (58%) eine Unverträglichkeit oder unzureichendes Ansprechen auf ein oder mehrere zugelassene Biologika (28% hatten ein unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit auf 1 Biologikum, 30% auf > 1 Biologikum). 359 Patienten (42%) hatten kein vorheriges Versagen oder Unverträglichkeit auf eine Therapie mit einem Biologikum, sprachen jedoch nicht auf eine konventionelle Therapie an. Von den 359 Patienten waren 45 Patienten (13%) zuvor einem Biologika ausgesetzt, brachen die Therapie aber nicht aufgrund von unzureichendem Ansprechen oder Unverträglichkeit ab.

Von 850 Patienten nahmen insgesamt 30% der Probanden zu Beginn der Studie Kortikosteroide und 24% der Probanden nahmen Immunmodulatoren ein.

Die co-primären Endpunkte mussten statistische Signifikanz erfüllen, damit die sekundären Endpunkte gemäss vordefinierter Hierarchie getestet wurden.

#### Intervention:

931 Patienten wurde 2:2:1 randomisiert. Effektiv wurden 850 Personen in die primäre Wirksamkeitsanalyse eingeschlossen:

- Risankizumab 600 mg i.v (n=336) in Woche 0, 4 und 8 (320 Patienten beendeten die Induktionsphase)
- Risankizumab 1200 mg i.v. (n=339) in Woche 0, 4 und 8 (327 Patienten beendeten die Induktionsphase)
- Placebo i.v (n=175) in Woche 0,4 und 8 (150 Patienten beendeten die Induktionsphase)

Die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen wurden in der ITT-Population (alle randomisierten Patienten, die in Woche 0,4 und 8 eine Einzeldosis Risankizumab oder Placebo erhielten) durchgeführt.

Im Placebo-Arm brachen 14% die Studie ab gegenüber 5% im Risankizumab-Arm 600 mg bzw. 3% im Risankizumab-Arm 1200 mg. Der häufigste Grund, welcher zum Studienabbruch führte, waren in allen Studienarmen unerwünschte Ereignisse (2% Risankizumab 600 mg, 2% Risankizumab 1200 mg, 8% Placebo).

#### Co-Primäre Endpunkte:

Die co-primären Endpunkte waren das Erreichen der klinischen Remission und das endoskopische Ansprechen in Woche 12. Im US-Protokoll wurde die klinische Remission definiert durch CDAI<150, im Nicht-US-Protokoll wurde die klinische Remission durch die durchschnittliche Stuhlfrequenz und den Bauchschmerzwert definiert (siehe Definition SF/BSW klinische Remission unter Ziffer 2 Wirksamkeit).

- **CDAI klinische Remission (US-Protokoll):** 45% der mit Risankizumab 600 mg und 42% der mit Risankizumab 1200 mg behandelten Patienten, erreichten in Woche 12 eine klinische Remission gemessen am CDAI gegenüber 25% in der Placebogruppe. Der Unterschied gegenüber Placebo war in beiden Gruppen statistisch signifikant (p<0.0001).
- **SF/BSW klinische Remission (Nicht-US-Protokoll):** 43% der mit Risankizumab 600 mg behandelten Patienten und 41% der mit Risankizumab 1200 mg behandelten Patienten gegenüber 22%

---

<sup>6</sup> original = Patienten mit einem zulässigen SES-CD zu Beginn der Behandlung von 6, oder 4 bei Patienten mit isolierter Ileuserkrankung; alternativ = Patienten mit einem zulässigen SES-CD zu Beginn der Behandlung von 3 bis <6 bei ileokolitischer oder kolonischer Erkrankung oder einem SSES-CF von 3 bei isolierter Ileuserkrankung

in der Placebo Gruppe, erreichten in Woche 12 eine klinische Remission gemessen an der durchschnittlichen täglichen Stuhlfrequenz und am Bauchschmerzwert. Der Unterschied gegenüber Placebo war in beiden Gruppen statistisch signifikant ( $p < 0.0001$ ).

- **Endoskopisches Ansprechen:** 40% der mit Risankizumab 600 mg behandelten Patienten und 32% der mit Risankizumab 1200 mg behandelten Patienten erreichten in Woche 12 ein endoskopisches Ansprechen gegenüber 12% in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied gegenüber Placebo war in beiden Gruppen statistisch signifikant ( $p < 0.0001$ ).

#### Sekundäre Endpunkte:

Die hier aufgeführten sekundären Endpunkte erreichten einen statistisch signifikanten Unterschied zu Placebo. [Abbildung 1]

	ADVANCE		
	Risankizumab 600 mg intravenous (n=336)	Risankizumab 1200 mg intravenous (n=339)	Placebo (n=175)
<b>Stool frequency remission* at week 12†</b>			
n (%; 95% CI)	182 (54%; 49 to 60)	183 (54%; 49 to 59)	52 (30%; 23 to 37)
Adjusted percentage difference compared with placebo (95% CI); p value	24% (16 to 33); $p < 0.0001$	24% (15 to 32); $p < 0.0001$	--
<b>Abdominal pain score remission‡ at week 12†</b>			
n (%; 95% CI)	200 (60%; 54 to 65)	197 (58%; 53 to 63)	67 (38%; 31 to 46)
Adjusted percentage difference compared with placebo (95% CI); p value	21% (12 to 30); $p < 0.0001$	19% (10 to 28); $p < 0.0001$	--
<b>CDAI clinical remission§ at week 4†</b>			
n (%; 95% CI)	62 (18%; 14 to 23)	64 (19%; 15 to 23)	18 (10%; 6 to 15)
Adjusted percentage difference compared with placebo (95% CI); p value	8% (2 to 14); $p = 0.015$	8% (2 to 15); $p = 0.0072$	--
<b>CDAI clinical response¶ at week 4</b>			
n (%; 95% CI)	137 (41%; 35 to 46)	126 (37%; 32 to 42)	44 (25%; 19 to 32)
Adjusted percentage difference compared with placebo (95% CI); p value	15% (7 to 24); $p = 0.0002$	11% (3 to 19); $p = 0.0068$	--
<b>CDAI clinical response¶ at week 12</b>			
n (%; 95% CI)	201 (60%; 55 to 65)	220 (65%; 60 to 70)	64 (37%; 30 to 44)
Adjusted percentage difference compared with placebo (95% CI); p value	23% (14 to 32); $p < 0.0001$	28% (19 to 36); $p < 0.0001$	--
<b>Stool frequency and abdominal pain score clinical remission   at week 4**</b>			
n (%; 95% CI)	71 (21%; 17 to 25)	72 (21%; 17 to 26)	16 (9%; 5 to 13)
Adjusted percentage difference compared with placebo (95% CI); p value	11% (5 to 18); $p = 0.0002$	12% (6 to 18); $p = 0.0001$	--
<b>Enhanced stool frequency and abdominal pain score clinical response†† at week 4</b>			
n (%; 95% CI)	155 (46%; 41 to 51)	147 (43%; 38 to 49)	54 (31%; 24 to 38)
Adjusted percentage difference compared with placebo (95% CI); p value	15% (6 to 23); $p = 0.0007$	12% (3 to 20); $p = 0.0069$	--
<b>Enhanced stool frequency and abdominal pain score clinical response†† at week 12</b>			
n (%; 95% CI)	211 (63%; 58 to 68)	218 (64%; 59 to 69)	73 (42%; 35 to 49)
Adjusted percentage difference compared with placebo (95% CI); p value	21% (12 to 30); $p < 0.0001$	22% (13 to 30); $p < 0.0001$	--
<b>Endoscopic remission‡‡ at week 12</b>			
n (%; 95% CI)	81 (24%; 20 to 29)	81 (24%; 19 to 28)	16 (9%; 5 to 13)
Adjusted percentage difference compared with placebo (95% CI); p value	15% (9 to 21); $p < 0.0001$	15% (9 to 21); $p < 0.0001$	--
<b>Ulcer-free endoscopy§§ at week 12</b>			
n (%; 95% CI)	71 (21%; 17 to 25)	55 (16%; 12 to 20)	13 (8%; 4 to 12)
Adjusted percentage difference compared with placebo (95% CI); p value	14% (8 to 19); $p < 0.0001$	9% (4 to 15); $p = 0.0010$	--

CDAI clinical response <sup>¶</sup> and endoscopic response <sup>¶¶</sup> at week 12*			
n (%; 95% CI)	101 (30%; 25 to 35)	78 (23%; 18 to 27)	10 (6%; 2 to 9)
Adjusted percentage difference compared with placebo (95% CI); p value	25% (19 to 30); p<0.0001	17% (12 to 23); p<0.0001	--
Enhanced stool frequency and abdominal pain score clinical response <sup>††</sup> and endoscopic response <sup>¶¶</sup> at week 12†			
n (%; 95% CI)	104 (31%; 26 to 36)	79 (23%; 19 to 28)	14 (8%; 4 to 12)
Adjusted percentage difference compared with placebo (95% CI); p value	23% (17 to 30); p<0.0001	15% (9 to 21); p<0.0001	--

Abbildung 1: Sekundäre Endpunkte ADVANCE Studie [Zulassungsstudie]

## Studie 2 (NCT03104413, M15-991)

### D'Haens, G., et al. (2022). Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *The Lancet*, 2022 (399): 2015-2030. (MOTIVATE TEIL)

#### Design:

Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III Induktionsstudie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Risankizumab (600 mg i.v, 1200 mg i.v in Woche 0,4 und 8) bei Patienten mit mässig bis schwerem aktivem Morbus Crohn untersuchte, welche zuvor eine Unverträglichkeit oder ein unzureichendes Ansprechen auf ein oder mehrere zugelassene Biologika zeigten.

Unterschied der Ein- und Ausschlusskriterien zur ADVANCE-Studie: Die MOTIVATE Studie schloss nur Patienten ein, die zuvor eine Unverträglichkeit oder ein unzureichendes Ansprechen auf ein oder mehrere zugelassene Biologika zeigten.

47% der 569 Patienten welche in die primäre Wirksamkeitsanalyse aufgenommen wurden, zeigten eine ungenügende Antwort oder ein unzureichendes Ansprechen auf ein zugelassene Biologika, 53% zeigten eine ungenügende Antwort oder ein unzureichendes Ansprechen auf > 1 Biologika. Von 569 Patienten nahmen insgesamt 34% der Probanden zu Beginn der Studie Kortikosteroide und 23% der Probanden nahmen Immunmodulatoren ein.

Die co-primären Endpunkte mussten statistische Signifikanz erfüllen, damit die sekundären Endpunkte, gemäss vordefinierter Hierarchie getestet wurden.

Baseline-Charakteristika und Stratifizierung erfolgte analog zur ADVANCE Studie.

#### Intervention:

Die Randomisierung erfolgte 1:1:1 (n= 618). 569 Patienten nahmen effektiv an der primären Wirksamkeitsanalyse teil:

- Risankizumab 600 mg i.v (n=191) in Woche 0, 4 und 8 (185 Patienten beendeten die Induktionsphase)
- Risankizumab 1200 mg i.v. (n=191) in Woche 0, 4 und 8 (184 Patienten beendeten die Induktionsphase)
- Placebo i.v (n=187) in Woche 0,4 und 8 (161 Patienten beendeten die Induktionsphase)

Im Placebo-Arm brachen 14% die Studie ab gegenüber 3% im Risankizumab-Arm 600 mg bzw. 4% im Risankizumab-Arm 1200 mg. Der häufigste Grund, welcher zum Studienabbruch führte war in allen Studienarmen unerwünschte Ereignisse (1% Risankizumab 600 mg, 2% Risankizumab 1200 mg, 8% Placebo).

#### Co-Primäre Endpunkte:

Die co-primären Endpunkte waren definiert als klinische Remission (CDAI<150, US-Protokoll, SF/BSW-Wert Nicht-US-Protokoll) und endoskopisches Ansprechen in Woche 12.

- **CDAI klinische Remission (US-Protokoll):** 42% der mit Risankizumab 600 mg und 40% der mit Risankizumab 1200 mg behandelten Patienten erreichten in Woche 12 eine klinische Remission

gemessen am CDAI gegenüber 25% in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied gegenüber Placebo war in beiden Gruppen statistisch signifikant ( $p < 0.0001$ ).

- **SF/BSW klinische Remission (Nicht-US-Protokoll):** 35% der mit Risankizumab 600 mg behandelten Patienten und 40% der mit Risankizumab 1200 mg behandelten Patienten gegenüber 19% in der Placebo Gruppe, erreichten in Woche 12 eine klinische Remission gemessen an der durchschnittlichen täglichen Stuhlfrequenz und Bauchschmerzwert. Der Unterschied gegenüber Placebo war in beiden Gruppen statistisch signifikant ( $p < 0.0001$ ).
- **Endoskopische Ansprechen:** 29% der Patienten welche mit Risankizumab 600 mg behandelt wurden beziehungsweise 34% mit Risankizumab 1200 mg erreichten in Woche 12 ein endoskopischen Ansprechen gegenüber 11% in der Placebo-Gruppe. Der Unterschied gegenüber Placebo war in beiden Gruppen statistisch signifikant ( $p < 0.0001$ ).

#### Sekundäre Endpunkte:

Die wichtigsten sekundären Endpunkte beinhalteten:

- CDAI klinische Remission in Woche 12,
- das klinische Ansprechen des CDAI ( $\geq 100$  Punkte zum Ausgangswert) in Woche 4,
- die Verbesserung der Stuhlfrequenz (SF),
- das klinische Ansprechen des Bauchschmerzwertes (BSW) in Woche 4 und 12.
- Weiter wurden in Woche 12 die endoskopische Remission, die Ulcera-freie Endoskopie sowie der zusammengesetzte Endpunkt aus klinischem Ansprechen gemäss CDAI und endoskopischem Ansprechen gemessen.

Der sekundäre Endpunkt Verbesserte SF und BSW klinisches Ansprechen in Woche 4 war nicht statistisch signifikant. Das hierarchische Testprotokoll verhindert eine statistische Testung der nachkommenden sekundären Endpunkte auf ihre Signifikanz: Anzahl Patienten mit Verbessertem SF/BWS klinisches Ansprechen Woche 12 > Anzahl Patienten mit Geschwürfreie Endoskopie Woche 12 > Verbesserte SF/BWS klinisches Ansprechen in Woche 12 > weitere sekundäre Endpunkte. [Abbildung 3]

	MOTIVATE		
	Risankizumab 600 mg intravenös (n=191)	Risankizumab 1200 mg intravenös (n=191)	Placebo (n=187)
<b>Stool frequency remission* at week 12†</b>			
n (%; 95% CI)	88 (46%; 39 to 53)	93 (49%; 42 to 56)	53 (28%; 22 to 35)
Adjusted percentage difference compared with placebo (95% CI); p value	17% (8 to 27); p=0.0003	20% (11 to 30); p<0.0001	--
<b>Abdominal pain score remission‡ at week 12†</b>			
n (%; 95% CI)	111 (58%; 51 to 65)	113 (59%; 52 to 66)	68 (36%; 30 to 43)
Adjusted percentage difference compared with placebo (95% CI); p value	22% (12 to 32); p<0.0001	23% (13 to 32); p<0.0001	--
<b>CDAI clinical remission§ at week 4†</b>			
n (%; 95% CI)	40 (21%; 15 to 27)	37 (19%; 14 to 25)	21 (11%; 7 to 16)
Adjusted percentage difference compared with placebo (95% CI); p value	10% (2 to 17); p=0.010	8% (1 to 15); p=0.023	--
<b>CDAI clinical response¶ at week 4</b>			
n (%; 95% CI)	70 (37%; 30 to 43)	62 (32%; 26 to 39)	39 (21%; 15 to 27)
Adjusted percentage difference compared with placebo (95% CI); p value	16% (7 to 25); p=0.0006	12% (3 to 21); p=0.0084	--
<b>CDAI clinical response¶ at week 12</b>			
n (%; 95% CI)	114 (60%; 53 to 66)	116 (61%; 54 to 68)	56 (30%; 23 to 37)
Adjusted percentage difference compared with placebo (95% CI); p value	29% (20 to 39); p<0.0001	31% (21 to 40); p<0.0001	--
<b>Stool frequency and abdominal pain score clinical remission   at week 4**</b>			
n (%; 95% CI)	33 (17%; 12 to 23)	35 (18%; 13 to 24)	15 (8%; 4 to 12)
Adjusted percentage difference compared with placebo (95% CI); p value	9% (3 to 16); p=0.0059	10% [4 to 17]; p=0.0022	--
<b>Enhanced stool frequency and abdominal pain score clinical response†† at week 4</b>			
n (%; 95% CI)	86 (45%; 38 to 52)	74 (39%; 32 to 46)	59 (32%; 25 to 38)
Adjusted percentage difference compared with placebo (95% CI); p value	14% (4 to 23); p=0.0056	7% (-2 to 17); p=0.14	--
<b>Enhanced stool frequency and abdominal pain score clinical response†† at week 12</b>			
n (%; 95% CI)	118 (62%; 55 to 69)	113 (59%; 52 to 66)	73 (39%; 32 to 46)
Adjusted percentage difference compared with placebo (95% CI); p value	23% (13 to 33); p<0.0001	20.0% (10 to 30); p<0.0001	--
<b>Endoscopic remission‡‡ at week 12</b>			
n (%; 95% CI)	37 (19%; 14 to 25)	39 (20%; 15 to 26)	8 (4%; 1 to 7)
Adjusted percentage difference compared with placebo (95% CI); p value	15% (9 to 21); p<0.0001	16% (10 to 22); p<0.0001	--
<b>Ulcer-free endoscopy§§ at week 12</b>			
n (%; 95% CI)	26 (14%; 9 to 19)	29 (15%; 10 to 21)	8 (4%; 1 to 7)
Adjusted percentage difference compared with placebo (95% CI); p value	9% (4 to 15); p=0.0011	11% (5 to 17); p=0.0002	--
<b>CDAI clinical response¶¶ and endoscopic response¶¶¶ at week 12*</b>			
n (%; 95% CI)	39 (20%; 15 to 26)	44 (23%; 17 to 29)	10 (5%; 2 to 9)
Adjusted percentage difference compared with placebo (95% CI); p value	15% (9 to 21); p<0.0001	18% (11 to 24); p<0.0001	--
<b>Enhanced stool frequency and abdominal pain score clinical response†† and endoscopic response¶¶¶ at week 12†</b>			
n (%; 95% CI)	40 (21%; 15 to 27)	46 (24%; 18 to 30)	13 (7%; 3 to 11)
Adjusted percentage difference compared with placebo (95% CI); p value	14% (7 to 21); p<0.0001	17% (10 to 24); p<0.0001	--

Abbildung 2: Sekundäre Endpunkte MOTIVATE Studie [Zulassungsstudie]

### Studie 3 (NCT0315102)

**Ferrante M., et al. (2022). Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. The Lancet, 2022 (399): 2031-2046.**

#### Design:

Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III Erhaltungs-Studie.

Patienten der ADVANCE- und MOTIVATE Studie, welche ein klinisches Ansprechen in Woche 12 gezeigt haben, wurde für die FORTIFY-Studie randomisiert. Klinisches Ansprechen wurde definiert als  $\geq 30\%$  Rückgang der mittleren Stuhlfrequenz (gemeldete tägliche Werte der letzten 7 Tage vor Untersuchungstermin) oder  $\geq 30\%$  Rückgang des mittleren täglichen Bauchschmerzwertes. Beide Werte durften nicht schlechter als der Ausgangswert in den Induktionsstudien sein.

Die Stratifizierung erfolgte nach Induktionsdosis, endoskopischem Ansprechen (nach der Induktionstherapie) und nach klinischem Remissionsstatus CDAI.



Baseline Charakteristika der Induktionsphase, demografische Herkunft und Krankheitscharakteristika waren vergleichbar in den Studienarmen.

73% der Patienten hatten eine vorherige unzureichende Therapie mit Biologika. Davon waren 33% Patienten, die zu vor auf ein Biologika unzureichend ansprachen und 40% sprachen zuvor auf >1 Biologika ungenügend an.

Beide co-primären Endpunkte mussten für beide Dosierungen eine statistische Signifikanz erreichen, damit die sekundären Endpunkte gemäss der vordefinierten statistischen Hierarchie getestet wurden.

#### Intervention:

Insgesamt wurden 542 Patienten aus der ADVANCE und MOTIVATE Studie 1:1:1 randomisiert. 462 Patienten wurden effektiv in die primäre Wirksamkeitsanalyse eingeschlossen.

- Risankizumab 180 mg (n=157) s.c alle 8 Wochen (144 Patienten beendeten die Erhaltungsphase)
- Risankizumab 360 mg (n=141) s.c alle 8 Wochen (124 Patienten beendeten die Erhaltungsphase)
- Placebo (n=164) s.c alle 8 Wochen (144 Patienten beendeten die Erhaltungsphase)

Häufigsten Gründe, welche zum Studienabbruch führten, waren die fehlende Wirksamkeit (Risankizumab 180mg: 3.2%, Risankizumab 360 mg: 4.3%, Placebo: 5.5%) und unerwünschte Ereignisse (Risankizumab 180mg: 2%, Risankizumab 360 mg: 3%, Placebo: 3%).

#### Co-Primärer Endpunkt:

Die co-primären Endpunkte waren definiert als klinische Remission (CDAI<150, US-Protokoll, SF/BSW-Wert Nicht-US-Protokoll) und endoskopisches Ansprechen in Woche 52.

- **CDAI klinische Remission (US-Protokoll):** 52% der mit Risankizumab 360mg und 55% der mit Risankizumab 180 mg behandelten Patienten erreichten in Woche 52 die klinische Remission gemessen am CDAI<150 gegenüber 41% der Placebogruppe. Der Unterschied gegenüber Placebo war in beiden Gruppen statistisch signifikant ( $p \leq 0.01$ ).
- **SF/BSW klinische Remission (Nicht-US-Protokoll):** 52% der mit 360 mg Risankizumab behandelten Patienten beziehungsweise 48% der mit Risankizumab 180 mg behandelten Patienten verglichen zu 40% in der Placebo-Gruppe erreichten in Woche 52 eine klinische Remission gemessen an der durchschnittlichen täglichen Stuhlfrequenz und Bauchschmerzwert. Der statistisch signifikante Unterschied im Vergleich zu Placebo wurde für Risankizumab 360mg erreicht ( $p \leq 0.01$ ). Der Unterschied für Risankizumab 180mg im Vergleich zu Placebo war statistisch nicht signifikant.
- **Endoskopische Ansprechen SES-CD:** 47% der Patienten der 360 mg Risankizumab-Gruppe und 47% der Patienten der 180 mg Risankizumab-Gruppe verglichen mit 22% der Placebogruppe erreichten ein endoskopisches Ansprechen. Der Unterschied gegenüber Placebo war im US-Protokoll in beiden Gruppen statistisch signifikant ( $p < 0.001$ ). Aufgrund des hierarchischen Testprotokolls war der Unterschied für Risankizumab 180mg gegenüber Placebo im Nicht-US-Protokoll nicht statistisch signifikant, da der co-primäre Endpunkt SF/BSW klinische Remission die statistische Signifikanz nicht erreichte.

#### Sekundäre Endpunkte:

Da nach dem vordefinierten hierarchischen Testprotokoll, die co-primären Endpunkte (für beide Dosierungen) im Nicht-US-Protokoll nicht erreicht wurden, verhinderte das hierarchische Testprotokoll das statistische Testen der sekundären Endpunkte auf ihre Signifikanz für beide Dosierungen. Daher werden die sekundären Endpunkte als nominelle Werte angegeben. [Abbildung 4]

	Risankizumab 180 mg group (n=157)	Risankizumab 360 mg group (n=141)	Withdrawal group (subcutaneous placebo; n=164)
<b>Stool frequency remission* at week 52</b>			
n (%; 95% CI)	81 (52%; 44 to 59)	80 (57%; 49 to 65)	73 (45%; 37 to 52)
Adjusted percentage difference compared with placebo (95% CI)	8% (-1.9 to 18.0); p=0.11	15% (5 to 25); p=0.0041	..
<b>Abdominal pain remission† at week 52</b>			
n (%; 95% CI)	89 (57%; 49 to 64)	80 (57%; 48 to 65)	76 (46%; 39 to 54)
Adjusted percentage difference compared with placebo (95% CI)	11% (1 to 21); p=0.038	13% (3 to 24); p=0.014	..
<b>CDAI clinical response‡ at week 52</b>			
n (%; 95% CI)	105 (67%; 60 to 74)	87 (62%; 54 to 70)	79 (48%; 41 to 56)
Adjusted percentage difference compared with placebo (95% CI)	19% (9 to 29); p=0.0002	16 (6 to 27); p=0.0025	..
<b>Enhanced clinical response§ at week 52†</b>			
n (%; 95% CI)	97 (62%; 54 to 69)	84 (59%; 51 to 68)	81 (49%; 42 to 57)
Adjusted percentage difference compared with placebo (95% CI)	13% (3 to 23); p=0.013	13% (2 to 23); p=0.018	..
<b>Maintenance of stool frequency or abdominal pain score clinical remission¶</b>			
n/N (%; 95% CI)	59/92 (64%; 54 to 74)	50/72 (69%; 58 to 80)	46/91 (51%; 40 to 61)
Adjusted percentage difference compared with placebo (95% CI)	14% (1 to 28); p=0.042	21% (6 to 35); p=0.0046	..
<b>Ulcer-free endoscopy   at week 52</b>			
n/N (%; 95% CI)	38/157 (24%; 18 to 31)	43/141 (31%; 23 to 38)	17/162 (10%; 6 to 15)
Adjusted percentage difference compared with placebo (95% CI)	14% (7 to 21); p=0.0002	22% (14 to 30); p<0.0001	..
<b>Endoscopic remission** at week 52</b>			
n (%; 95% CI)	47 (30%; 23 to 37)	55 (39%; 31 to 47)	21 (13%; 8 to 18)
Adjusted percentage difference compared with placebo (95% CI)	17% (9 to 25); p<0.0001	28% (20 to 37); p<0.0001	..
<b>CDAI clinical remission†† and endoscopic response‡‡ at week 52*</b>			
n (%; 95% CI)	60 (38%; 31 to 46)	51 (36%; 28 to 44)	26 (16%; 10 to 21)
Adjusted percentage difference compared with placebo (95% CI)	23% (15 to 31); p<0.0001	23% (14 to 32); p<0.0001	..
<b>Stool frequency or abdominal pain score clinical remission§§ and endoscopic response‡‡ at week 52</b>			
n (%; 95% CI)	50 (32%; 25 to 39)	49 (35%; 27 to 43)	27 (16%; 11 to 22)
Adjusted percentage difference compared with placebo (95% CI)	16% (8 to 24); p<0.0001	22% (13 to 30); p<0.0001	..
<b>CDAI deep remission¶¶ at week 52*</b>			
n (%; 95% CI)	40 (25%; 19 to 32)	41 (29%; 22 to 37)	17 (10%; 6 to 15)
Adjusted percentage difference compared with placebo (95% CI)	15% (8 to 22); p=0.0001	21% (13 to 29); p<0.0001	..
<b>Stool frequency or abdominal pain score deep remission    at week 52†</b>			
n (%; 95% CI)	35 (22%; 16 to 29)	39 (28%; 20 to 35)	16 (10%; 5 to 14)
Adjusted percentage difference compared with placebo (95% CI)	13% (5 to 20); p=0.0006	20% (12 to 28); p<0.0001	..

Abbildung 3: Sekundäre Endpunkte FORTIFY Studie [Zulassungsstudie]

### Bemerkung aus dem EMA Assessment Report:

„[...]The key uncertainty regarding the favourable effects observed in RZB treatment for CD concerns the fact that, important clinical secondary endpoints were of nominal significance only therefore no confirmatory conclusion on the statistical significance of the reported results can be made. However, it is accepted that the co primary endpoints for maintenance of effect was demonstrated for the higher dose, despite the fact that all thirteen secondary endpoints offer no confirmatory statistical evidence.[...]“

„[...]Statistical significance of the secondary endpoints is not considered an essential requirement to conclude an overall positive benefit/risk regarding the highest risankizumab dosage. Therefore, the CHMP supports the proposed dose of 600 mg administered by intravenous infusion for induction, followed by 360 mgs administered by subcutaneous injection for maintenance.[...]“

### Sicherheit / Verträglichkeit

Das Nebenwirkungsprofil von SKYRIZI bei Morbus Crohn Patienten ist konsistent mit vorherigen Sicherheitsergebnissen aus anderen Indikationen. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

### 12-Wöchige Induktionsphase

Die häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse (AE) (≥5%) in beiden Risankizumab-Gruppen waren Kopfschmerzen und Nasopharyngitis. Die häufigsten AE in der Placebo-Gruppe waren Verschlechterung der Erkrankung (Morbus Crohn), Bauchschmerzen, Übelkeit und Kopfschmerzen. Die Mehrzahl der Infektionen war nicht schwerwiegend und von leichtem bis mittlerem Schweregrad und führte nicht zum Absetzen von Risankizumab. Es wurden drei Todesfälle registriert (2 in der Placebo-Gruppe der ADVACE Studie, 1 in der Risankizumab-Gruppe der MOTIVATE Studie). Der Todesfall in der Risankizumab-Gruppe wurde nicht mit Risankizumab in Verbindung gebracht. Es wurden in beiden Studien über keine MACE (nicht tödlicher Myokardinfarkt) oder anaphylaktischen Reaktionen

berichtet. In der ADAVANCE Studie mit Risankizumab 600mg, wurde über ein Ereignis einer schweren Hypersensibilitätsreaktion berichtete, begleitet von erhöhten Enzymleberwerten (Alanin-Transaminase, Aspartat-Transaminase und Gesamtbilirubin) 80 Tage nach der Gabe der ersten Dose. Die Raten von hepatischen Ereignissen waren in allen Behandlungsgruppen ähnlich ( $\leq 2\%$ ), die meisten Ereignisse waren nicht schwerwiegend und in Zusammenhang mit erhöhten Leberenzymwerten.

#### 52-Wöchige Erhaltungsphase

Die am häufigsten berichteten AE ( $\geq 5\%$ ) in der Risankizumab-Gruppe waren Nasopharyngitis, Arthralgie, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Anämie und Übelkeit. Wohingegen Nasopharyngitis, Arthralgie, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen und Durchfall häufigsten in der Placebo-Gruppe auftraten. In der Erhaltungsphase wurde kein Todesfall registriert. Es wurde ein Fall von HER2-positivem Brustkrebs in der Risankizumab-Gruppe registriert, diese wurde aber nicht mit dem Studienmedikament in Verbindung gebracht. Hypersensibilitätsreaktionen waren in allen Behandlungsgruppen gleich häufig (10% Risankizumab 360mg, 7% Risankizumab 180mg, 9% Placebo). Es wurde über keinen Fall von schwerer Hypersensibilitätsreaktion berichtet. In der Risankizumab 360mg Gruppe wurde ein Fall von MACE registriert (nicht tödlicher Myokardinfarkt). Hepatische Ereignisse ( $\leq 4\%$ ) waren in Zusammenhang mit erhöhten Leberenzymwerten, diese führten jedoch nicht zu einem Behandlungsunterbruch (4% Risankizumab 360 mg, 3% Risankizumab 180 mg, 2% Placebo).

#### **Medizinische Leitlinien**

##### **ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment 2020**

*„[...]We recommend the use of TNF inhibitors [infliximab, adalimumab, and certolizumab pegol] to induce remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease who have not responded to conventional therapy [strong recommendation, moderate-quality evidence].[...]“*

*„[...]We recommend ustekinumab for induction of remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease with inadequate response to conventional therapy and/or to anti-TNF therapy [strong recommendation, high-quality evidence].[...]“*

*„[...]We recommend vedolizumab for induction of response and remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease with inadequate response to conventional therapy and/or to anti-TNF therapy [strong recommendation, moderate-quality evidence].[...]“*

→RISANKIZUMAB wird im Behandlungsschema noch nicht berücksichtigt.

##### **STRIDE-II (Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease 2) 2021 recommendations**

→RISANKIZUMAB wird im Behandlungsschema noch nicht berücksichtigt.

##### **S3-Leitlinie: Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn (01. August 2021)**

→ RISANKIZUMAB wird im Behandlungsschema noch nicht berücksichtigt.

- Akuter Schub, leichte Krankheitsaktivität: Mesalazin wird zur Behandlung eines milden akuten M. Crohn Schubes häufig eingesetzt.
- Akuter Schub, hohe Krankheitsaktivität: M. Crohn-Patient\*innen mit Befall der Ileozökalregion und/oder des rechtsseitigen Colons und hoher Entzündungsaktivität sollen initial mit systemisch wirkenden Steroiden behandelt werden.
- Akuter Schub, distaler Befall: Bei distalem Colon-Befall können Suppositorien, Klysmen oder Schäume (Mesalazin, Budesonid, Steroide) eingesetzt werden.
- Akuter Schub, Befall des oberen Gastrointestinaltraktes: M. Crohn-Patient\*innen mit ausgedehntem Dünndarmbefall und/oder Befall des oberen GI-Traktes sollten initial mit systemisch wirkenden Steroiden behandelt werden. Eine frühzeitige immunsuppressive Therapie oder Therapie mit TNF $\alpha$ -Antikörpern (im Falle von Infliximab ist die Kombination mit Thiopurinen zu erwägen), Ustekinumab oder Vedolizumab sollten erwogen werden.

- Nach einer Remissionsinduktion sollte in Abhängigkeit von der remissionsinduzierenden Substanz und der Krankheitsvorgeschichte eine remissionserhaltende Therapie mit Azathioprin/6-Mercaptopurin, MTX, TNF- $\alpha$ -Antikörpern, Ustekinumab oder Vedolizumab durchgeführt werden.
- Bei mildem Verlauf kann ein abwartendes Verhalten ohne remissionserhaltende Therapie erwogen werden

### **Uptodate Overview of medical management of high-risk, adult patients with moderate to severe Crohn disease (Last updated 17.10.2022)**

„[...]Induction therapy – For patients with moderately to severely active Crohn disease who have fistulizing disease, we suggest using combination therapy with an anti-TNF agent plus an immunomodulator (eg, azathioprine) compared with anti-TNF monotherapy (Grade 2B). This approach is referred to as combination therapy, and the goal is to induce remission. For patients with moderate to severe Crohn disease and fistulizing complications in whom combination therapy (anti-TNF agent and immunomodulator) is not an option, anti-TNF monotherapy is an effective alternative. For biologic naïve patients with moderately to severely active Crohn disease without fistulizing complications, options for induction therapy include the following:

- Ustekinumab monotherapy,
- Vedolizumab monotherapy,
- Anti-TNF therapy with or without an immunomodulator, or
- Risankizumab monotherapy

For patients who require second-line therapy (ie, nonresponders to initial biologic therapy and/or for patients who formed anti-drug antibodies to biologic agents), ustekinumab or vedolizumab may be used alone or in combination with an immunomodulator.[...]“

### **Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln**

Es liegen keine direktvergleichenden publizierten Studien vor. Die SEQUENCE Studie (NCT04524611) plant einen Vergleich von Risankizumab gegenüber Ustekinumab. Die Zulassungsinhaberin reichte jedoch keine publizierten Daten zu dieser Studie ein.

Von der Zulassungsinhaberin wurde eine Metaanalyse eingereicht, welche die Wirksamkeit von Biologika und kleinen Molekülen zur Induktions- und Erhaltungstherapie bei Remission bei lumbalem Morbus Crohn untersucht<sup>7</sup>.

### **Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit**

Die 12-wöchigen intravenösen Induktionsstudien (ADVANCE und MOTIVATE) zeigten eine statistisch signifikant bessere Wirksamkeit von SKYRIZI gegenüber Placebo in den co-primären Endpunkten (klinische Remission auf Basis von Stuhlfrequenz (SF) und Bauchschmerzwert (BS) sowie dem endoskopischen Ansprechen). Auch in den sekundären Endpunkten zeigte SKYRIZI bei der Mehrzahl eine statistisch signifikante bessere Wirksamkeit. In der anschließenden Erhaltungsstudie über 52 Wochen (FORTIFY) wurden beide co-primären Endpunkte für die beantragte Dosierung von SKYRIZI 360 mg erreicht. Das Sicherheitsprofil von SKYRIZI bei Morbus Crohn Patienten ist vergleichbar mit dem der bereits zugelassenen Indikationen Plaque Psoriasis und Psoriasis-Arthritis.

Die FDA erwähnt das Risiko einer Dyslipidämie und das Risiko einer Hepatotoxizität als zwei neue Sicherheitsrisiken, die im Rahmen der klinischen Studien identifiziert wurden. Der klinische Gutachter kam jedoch zum Schluss, dass das Ausmass der Dyslipidämie klinisch nicht bedeutsam zu sein scheint und wahrscheinlich keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen hat.

---

<sup>7</sup> Barberio, B., et al., Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: systematic review and network meta-analysis. Gut, 2023. 72(2): p. 264-274

### 3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

#### Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Induktionstherapie: Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 600 mg/10 ml, 1 Durchstechflasche à 10ml.

Erhaltungstherapie: Injektionslösung in einer Patrone à 360 mg/2.4ml zur subkutanen Injektion. Eine Packung enthält 1 Patrone.

Die empfohlene Dosis beträgt 600 mg als intravenöse Infusion in Woche 0,4 und 8 gefolgt von 360 mg als subkutane Injektion in Woche 12 und danach alle 8 Wochen.

#### Beurteilung durch Zulassungsbehörden

##### EMA 15.09.2022 (CHMP Assessment report)

„[...]The data from the induction studies show a clear benefit for patients treated with RZB at 12 weeks.[...]“

„[...]The key uncertainty regarding the favourable effects observed in RZB treatment for CD concerns the fact that, important clinical secondary endpoints were of nominal significance only therefore no confirmatory conclusion on the statistical significance of the reported results can be made. However, it is accepted that the co primary endpoints for maintenance of effect was demonstrated for the higher dose, despite the fact that all thirteen secondary endpoints offer no confirmatory statistical evidence.[...]“

„[...]At Week 52, higher response rates were reported in the non-Bio-IR and Bio-IR subjects for both induction doses vs PBO.[...]“

„[...]Adolescent Subjects = 16 to < 18 Years of Age at Week 52: The adolescent population subset was small (n = 5) (...). No conclusions on the limited amount of data can be drawn.[...]“

„[...]The CHMP considers that the MAH has shown statistically significant effects for both co-primary endpoints for risankizumab 600 mg and 1200 mg arms (IV) compared to the placebo arm for induction of CD control. The MAH has also shown statistically significant effects for both co-primary endpoints for risankizumab 360 mg (SC) as a maintenance dosage. The primary endpoints were nominally supported by secondary endpoints. Statistical significance of the secondary endpoints is not considered an essential requirement to conclude an overall positive benefit/risk regarding the highest risankizumab dosage. Therefore, the CHMP supports the proposed dose of 600 mg administered by intravenous infusion for induction, followed by 360 mgs administered by subcutaneous injection for maintenance.[...]“

„[...]Data presented for the Crohn's Disease development program did not demonstrate dose-dependent safety findings between the risankizumab IV induction doses studied (600 mg and 1200 mg) or the risankizumab SC maintenance doses studied (180 mg or 360 mg). Overall, no new safety concerns arise from the CD and the frequency and nature of ARs appear to be in line with the established safety profile. In particular, there is insufficient exposure in adolescents to support the indication initially sought (from 16 years of age) therefore the MAH was requested to amend the indication from 16 years of age to =18 years of age. This has been amended.[...]“

##### FDA Risk Assessment and Risk Mitigation Review 15.06.2022

„[...]Overall, the clinical reviewer concludes that RZB demonstrated statistically significant results for the two primary endpoints of clinical remission and endoscopic response for both induction and maintenance therapies. Several secondary endpoints favor RZB compared to placebo. In addition, response rates for clinical remission and endoscopic remission favor those who are non-BIO-IR, and for RZB treatment groups compared to placebo.[...]“

„[...]The safety profile of RZB for CD for both induction and maintenance doses was similar and consistent with known risks for IL-23 antagonists. Many of the risks such as hypersensitivity reactions, infections, use in patients with tuberculosis, and need for appropriate vaccination prior to initiating therapy are already listed in currently approved labeling for RZB as well as in other approved IL-23 antagonists. Two new safety risks identified with the RZB CD clinical development program include the risk

of dyslipidemia and the risk of hepatotoxicity associated with the IV induction dosing regimen. Elevations in lipid parameters (i.e., total cholesterol and LDL-C) were seen in both induction and maintenance studies, however, the clinical reviewer concluded the magnitude of dyslipidemia did not appear to be clinically meaningful and unlikely to significantly impact overall cardiovascular disease risk.[...]"

## Beurteilung ausländischer Institute

### IQWiG: Nutzenbewertung (A22-133, Version 1.0, 30. März 2023)

Tabelle 3: Risankizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
1	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn <sup>b</sup> , die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder diese nicht vertragen haben	Ein TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab) <sup>c, d</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
2	Erwachsene mit mittelschwerem bis schwerem aktivem Morbus Crohn <sup>b</sup> , die auf ein Biologikum (TNF- $\alpha$ -Antagonist oder Integrin-Inhibitor oder Interleukin-Inhibitor) unzureichend angesprochen, das Ansprechen verloren oder dieses nicht vertragen haben	Ein TNF- $\alpha$ -Antagonist (Adalimumab oder Infliximab) oder Integrin-Inhibitor (Vedolizumab) oder <b>Interleukin-Inhibitor (Ustekinumab)</b> <sup>c, d</sup>	Zusatznutzen nicht belegt <sup>e</sup>

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- $\alpha$ -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

### G-BA (Beschlusserfassung 15. Juni 2023; Befristung des Beschlusses 01. August 2028)

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- $\alpha$ -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- $\alpha$ -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- $\alpha$ -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.

Tragende Gründe zum Beschluss

Begründung zu Patientenpopulation b)

„[...]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. [...] 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.[...]"

„[...]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.[...]"

### **NICE (17. Mai 2023)**

„[...]Risankizumab is recommended as an option for treating moderately to severely active Crohn's disease in people 16 years and over, only if:

- the disease has not responded well enough or lost response to a previous biological treatment, or
- a previous biological treatment was not tolerated, or
- tumour necrosis factor (TNF)-alpha inhibitors are not suitable.[...]"

„[...]Standard treatments for moderately to severely active Crohn's disease when conventional treatments stop working are biological treatments (such as TNF-alpha inhibitors [adalimumab and infliximab], ustekinumab and vedolizumab). Risankizumab is another biological treatment. Clinical trial evidence suggests that risankizumab reduces symptoms and increases the likelihood of disease remission compared with placebo. Results from indirect comparisons of risankizumab with other biological treatments are uncertain. But there is enough evidence to suggest it is as effective as vedolizumab, a treatment recommended by NICE for use after a TNF-alpha inhibitor or when TNF-alpha inhibitors are not suitable.[...]"

### **CADTH (Mai 2023)**

„[...]Skyrizi should only be covered to treat adult patients with moderately to severely active CD who do not respond to, stop responding to, or who cannot tolerate conventional or biologic therapies.[...]"

„[...]Skyrizi should only be reimbursed if prescribed by a physician experienced in the diagnosis and management of CD, if it is not used in combination with other biologics, and if the cost of Skyrizi is reduced so that it does not cost the drug programs more than the least costly biologic therapy. Patients must respond to treatment in the first 12 weeks of starting Skyrizi to continue receiving the drug.[...]"

### **HAS (05. April 2023)**

„[...]la place de SKYRIZI dans la prise en charge de la maladie de Crohn est, comme celle du vedolizumab et de l'ustekinumab, un traitement de 3<sup>ème</sup> intention, c'est à dire après échec d'un traitement conventionnel incluant un immunosuppresseur (dont l'azathioprine et la 6-mercaptopurine) ou un corticoïde et au moins un anti-TNF (adalimumab, infliximab).[...]"

„[...]Après échec d'un traitement conventionnel incluant un immunosuppresseur (dont l'azathioprine et la 6-mercaptopurine) ou un corticoïde mais chez les patients naïfs d'anti-TNF : SKYRIZI (risankizumab) n'a pas de place établie.[...]"

„[...]Globalement, le profil de tolérance observé chez les patients atteints de la MC traités par risankizumab a été similaire à celui observé chez les patients atteints de psoriasis en plaques.[...]"

*[...]L'intérêt relatif du risankizumab (SKYRIZI) en comparaison à l'ustékinumab (STELARA) en chez les patients en échec aux anti-TNF pourra être réévalué sur la base des résultats attendus et définitifs de l'étude SEQUENCE.[...]"*

### **SMC (13. November 2023)**

*„[...]Risankizumab (Skyrizi) is accepted for use within NHSScotland.*

*Indication under review: for the treatment of patients 16 years and older with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response to, lost response to, or were intolerant to conventional therapy or a biologic therapy, or if such therapies are not advisable. Risankizumab offers an additional treatment choice in the therapeutic class of interleukin inhibitor in this setting. This advice applies only in the context of an approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangement delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or a PAS/ list price that is equivalent or lower.[...]"*

### **NCPE (07. November 2023)**

*„[...]Risankizumab is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active Crohn's disease who have had an inadequate response, lost response or were intolerant to either conventional therapy or a biologic agent. The Applicant is seeking reimbursement in a subgroup of the licensed population, as second-line treatment after failure of the first biologic therapy.*

*Rapid review outcome: A full HTA is not recommended. The NCPE recommends that risankizumab not be considered for reimbursement at the submitted price\*.*

*\*This recommendation should be considered while also having regard to the criteria specified in the Health (Pricing and Supply of Medical Goods) Act 2013.[...]"*

### **Expertengutachten**

Die Zulassungsinhaberin hat zwei Expertengutachten eingereicht, welche die Aufnahme von Risankizumab der Indikation Morbus Crohn in die Spezialitätenliste befürworten. Aufgrund der hohen Effektivitätsraten und den bereits gemachten klinischen Erfahrungen (Antrag über Artikel 71 KVV) befürwortet ein Experte die Aufnahme von Risankizumab in die SL. Weiter wird auf die Wirksamkeit von Risankizumab bei Patienten, welche zuvor nicht oder nur ungenügend auf eine Therapie mit Biologika angesprochen haben hingewiesen, da diese von einer neuen und wirksameren Therapie profitieren würden, da ein Wechsel auf ein weiteres, bereits zugelassenes Biologikum meist nicht die erhoffte Wirkung bringt und sich die Patienten sonst einer Operation unterziehen müssten.

### **Medizinischer Bedarf**

Bei Morbus Crohn handelt es sich um eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung. Für Patienten mit moderater bis schwerer Krankheitsaktivität sind konventionelle Therapien schnell nicht mehr ausreichend. Aufgrund des unzureichenden Ansprechens oder nachlassende Wirksamkeit auf konventionelle Therapien oder bisher zugelassene Biologika, braucht es neue Therapiealternativen.

### **Beurteilung der Zweckmässigkeit**

Der medizinische Bedarf für Arzneimittel zur Behandlung von Morbus Crohn ist vorhanden und das Sicherheitsprofil von SKYRIZI bei Morbus Crohn Patienten ist vergleichbar mit dem der bereits zugelassenen Indikationen Plaque-Psoriasis und Psoriasis-Arthritis. Die zur Aufnahme in die SL beantragten Packungen sind zur Initial- oder Erhaltungstherapie von Morbus Crohn geeignet.

## **4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit**

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der Hauptindikation Plaque-Psoriasis für SKYRIZI, 1 Stück, Fertigpen oder Fertigspritze:



Arzneimittel	Dosisstärke / Packung	Anzahl Dosen pro kleinster Packung	FAP [Fr.]	Dosis/Gabe [mg]	Anzahl Gaben über 5 Jahre auf Basis 1825 Tage	Gesamtdosis [mg] für 5 Jahre	5-Jahres-Kosten [Fr.]	IZ [%]
Bimzeix	160	2	2143.41	320	34.589286	11068.57	74139.02	
Ilumetri	100	1	2962.66	100	22.392857	2239.29	66342.42	
Stelara	45	1	3074.64	45	22.392857	1007.68	72292.47	5.00
Cosentyx	150	2	1257.63	300	63.079446	18923.83	79330.60	
Taltz	80	1	1038.37	80	69.178571	5534.29	71832.95	
Tremfya	100	1	2248.53	100	33.089286	3308.93	74402.25	
Skyrizi	150	1		150	22.392857	3358.93		
<b>TQV-Niveau</b>							73056.62	
<b>TQV-Preis</b>							3262.50	

- mit einem Innovationszuschlag von 5 Prozent auf STELARA in der Hauptindikation,
- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der neuen Indikation Morbus Crohn für SKYRIZI 360 mg/2.4 ml Injektionslösung, 1 Patrone:

Arzneimittel	Dosisstärke / Packung [mg]	Anzahl Dosen pro Packung	FAP [Fr.]	Dosis/Gabe [mg]	Anzahl Packungen über 5 Jahre auf Basis 1825 Tage	Gesamtdosis [mg] für 5 Jahre	5-Jahres-Kosten [Fr.]
Stelara	130	1	3074.64	390	3.00	390.00	73974.37
	90	1	3074.64	90	21.06	1895.36	
Entyvio	300	1	2442.58	300	2.00	600.00	82655.80
	108	1	610.65	108	127.36	13754.57	
Skyrizi	600	1	2297.35	600	3.00	1800.00	
Skyrizi	360	1	2297.35	360	31.09	11192.14	
<b>TQV-Niveau</b>							78315.09
<b>TQV-Preis 360 mg</b>							2297.30

Für die Berechnung des TQV-Preises in der Nebenindikation Morbus Crohn werden insgesamt 34.09 Packungen (31.09 Packungen SKYRIZI 360 mg/2.4 ml, 1 Patrone und 3 Packungen SKYRIZI 600 mg/10 ml, 1 Durchstechflasche) über 5 Jahre berücksichtigt.

- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der ZulassungsinhaberIn eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 01. November 2023, Preisen aus allen Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 0.98/Euro, Fr. 1.13/GBP, Fr. 0.1319/DKK und Fr. 0.0889/SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP) [Fr.]
Inj Lös, 150 mg/ml, 1 Fertigspritze	2908.40
Inj Lös, 150 mg/ml, 1 Fertigenpen	2908.40

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu einem FAP in der Hauptindikation von:

Inj Lös, 150 mg/ml, 1 Fertigspritze	Fr. 3085.45
Inj Lös, 150 mg/ml, 1 Fertigenpen	Fr. 3085.45

- Wirtschaftlicher Preis in der Nebenindikation Psoriasis Arthritis  
Die Differenz des wirtschaftlichen Preises in der Nebenindikation Psoriasis-Arthritis zum aktuellen FAP der Hauptindikation beträgt neu Fr. 35.62.

	FAP HI	Wirtschaftlicher Preis PsA	Rückerstattung pro Packung
Inj Lös, 150 mg/ml, 1 Fertigspritze	Fr. 3085.45	Fr. 3049.83	Fr. 35.62
Inj Lös, 150 mg/ml, 1 Fertigenpen	Fr. 3085.45	Fr. 3049.83	Fr. 35.62

Da die Rückerstattung pro Packung unter Fr. 100.00 ausfällt, wird eine einmalige Rückerstattung für die Therapie der PsA mit SKYRIZI 150 mg/ml berechnet. Basierend auf Studiendaten wird angenommen, dass ein Patient im Durchschnitt 2.5 Jahre mit SKYRIZI 150 mg/ml, 1 Stück therapiert wird. Dies entspricht 11.53 Packungen/2.5 Jahre. Daraus ergibt sich eine einmalige Rückerstattung von Fr. 410.70 pro Therapie.

- Wirtschaftliche Preis in der Nebenindikation Morbus Crohn:  
Um eine hohe Rückerstattung zu vermeiden, werden die neuen galenischen Formen von SKYRIZI direkt zum wirtschaftlichen Preis in der Nebenindikation (TQV-Preis) in die Spezialitätenliste aufgenommen und auf die Indikation Morbus Crohn limitiert. Für (21718) SKYRIZI 360 mg/2.4 ml, 1 Patrone und (21719) SKYRIZI 600 mg/10 ml, 1 Durchstechflasche gelten folgende FAP:

Inj Lös, 360 mg/2.4 ml, 1 Patrone	Fr. 2297.30
Inf Konz, 600 mg/10 ml, 1 Durchstechflasche	Fr. 2297.30

Für den wirtschaftlichen Preis der 600 mg Durchstechflasche à 10 ml wird ein Flat Pricing berücksichtigt.

- zu Preisen von:

BAG-Nr.		FAP	PP	GTIN/Swissmedic
(20922)	Inj Lös, 150 mg/ml, 1 Fertigspritze	Fr. 3085.45	Fr. 3408.60	7680669440022
(21327)	Inj Lös, 150 mg/ml, 1 Fertigpen	Fr. 3085.45	Fr. 3408.60	7680681180012
(21718)	Inj Lös, 360 mg/2.4 ml, 1 Patrone	Fr. 2297.30	Fr. 2581.05	7680689460017
(21719)	Inf Konz, 600 mg/10 ml, 1 Durchstechflasche	Fr. 2297.30	Fr. 2581.05	7680689470016

- mit einer Limitierung:

**„Schwere Plaque-Psoriasis (nur 150 mg):**

*Die Verschreibung kann nur durch Fachärzte der Dermatologie oder Rheumatologie oder dermatologische oder rheumatologische Universitätskliniken/Polikliniken erfolgen.*

*Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit schwerer Plaque-Psoriasis, bei denen eine Phototherapie oder eine der folgenden konventionellen systemischen Therapien (Ciclosporin, Methotrexat, Acitretin) keinen therapeutischen Erfolg gezeigt haben. Falls nach 16-wöchiger Behandlung kein therapeutischer Erfolg eingetreten ist, ist die Behandlung abzubrechen.*

*Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20922.01*

**Befristete Limitierung bis 31. August 2025**

**Psoriasis-Arthritis (nur 150 mg):**

*Die Verschreibung kann nur durch Fachärzte der Dermatologie oder Rheumatologie oder dermatologische oder rheumatologische Universitätskliniken/Polikliniken erfolgen.*

*Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis alleine oder in Kombination mit konventionellen systemischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (csDMARD), die auf eine vorgängige Therapie mit einem oder mehreren csDMARDs unzureichend angesprochen oder dieses nicht vertragen haben.*

*Die Zulassungsinhaberin erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für die erste zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis bezogene Packung SKYRIZI 150 mg einen Anteil von Fr. 410.70 zurück (gültig ab dem 01.12.2023). Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückvergütung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.*

*Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20922.02*

**Morbus Crohn (nur 360 mg und 600 mg):**

*Die Verschreibung kann nur durch Fachärzte der Gastroenterologie oder gastroenterologische Universitätskliniken/ Polikliniken erfolgen.*

*Zur Behandlung erwachsener Patienten mit moderatem bis schwerem Morbus Crohn, die auf eine konventionelle Therapie oder eine Behandlung mit einem Biologikum nicht ausreichend oder nicht mehr ansprechen oder eine Unverträglichkeit zeigten.*

*Bei einem Nicht-Ansprechen nach Woche 12 soll SKYRIZI abgesetzt werden.*

*Eine Weiterbehandlung nach einer Therapie mit SKYRIZI von einem Jahr bedürfen der Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.*

*Folgender Code ist an den Krankenversicherer zu übermitteln: 20922.03*

- Die Limitierungsänderung sowie die Aufnahme der neuen galenischen Formen werden mit folgenden Auflagen verbunden:
  - (21718) SKYRIZI Inj. Lös 360 mg/2.4 ml, 1 Patrone sowie (21719) Inf Konz 600 mg/ml, 1 Durchstechflasche müssen per 01. Dezember 2023 auf dem Schweizer Markt verfügbar sein. Das BAG streicht die Arzneimittel aus der SL, wenn es in der Schweiz nicht oder nicht mehr im Handel erhältlich ist. Die Zulassungsinhaberin informiert das BAG unverzüglich, wenn die Arzneimittel nicht oder nicht mehr im Handel erhältlich sind.
  - Die Zulassungsinhaberin erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für die erste zur Behandlung der Psoriasis-Arthritis bezogene Packung SKYRIZI 150 mg/ml, 1 Stück einen Anteil von Fr. 410.70 zurück.
  - Die SL-Listung in der Indikation Psoriasis-Arthritis erfolgt befristet auf drei Jahre (berechnet ab dem SL-Aufnahme Datum 01. September 2022) bis zum 31. August 2025. Dem BAG ist rechtzeitig (voraussichtlich 4. Termin EAK 2025) vor Ablauf der Befristung ein vollständiges GÄL für die weitere Listung von SKYRIZI in der Indikation Psoriasis Arthritis einzureichen. Im Rahmen dieses GÄL wird das Kriterium der Wirtschaftlichkeit erneut überprüft und die in der Limitierung festgehaltene Rückvergütung, falls notwendig, angepasst.
  - AbbVie AG verpflichtet sich, dem BAG (eak-sl-sekretariat@bag.admin.ch) jährlich per Stichdatum 31. Dezember bis Ende März des darauffolgenden Jahres und im Rahmen der Neueinreichung des GÄL vor Ablauf der Befristung pro Krankenversicherer die Gesamthöhe der getätigten Rückerstattungen, beglaubigt von ihrer externen Revisionsstelle, zu melden. Die Anzahl der via Einzelfallvergütung (Art. 71a-d KVV) vergüteten Packungen sind dabei separat und vollständig auszuweisen, wahlweise auch unter Verwendung der Absatzzahlen des Rückerstattungsportals (bspw. smartMIP, Lyfegen etc.) mit schriftlicher Bestätigung der Validität der Zahlen durch den Provider dieses Portals.