



## **(20922) SKYRIZI, AbbVie AG**

### **Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. September 2021**

#### **1 Zulassung Swissmedic**

SKYRIZI wurde von Swissmedic per 18. April 2019 mit folgender Indikation zugelassen:

*„SKYRIZI ist indiziert zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf andere systemische Therapien wie beispielsweise Cyclosporin, Methotrexat (MTX) oder PUVA (Psoralen und UV-A) unzureichend angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber solchen Therapien besteht.“*

#### **2 Beurteilung der Wirksamkeit**

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

SKYRIZI (Risankizumab) ist ein monoklonaler Antikörper, welcher an eine Untereinheit von IL-23 bindet und dadurch die Aktivierung des IL-23-Rezeptors verhindert. Dadurch werden Entzündungs- und Proliferationsprozesse reduziert, die T-Zell-Dichte gesenkt und die Epidermisdicke reduziert. Zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten werden Phototherapie oder systemische Therapien wie Retinoide, Methotrexat, Ciclosporin, Apremilast oder biologisch immunmodifizierende Wirkstoffe eingesetzt. Zu den biologischen Wirkstoffen, die bei der Behandlung von Plaque Psoriasis eingesetzt werden, gehören die Anti-Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)-Wirkstoffe Adalimumab, Etanercept, Infliximab und Certolizumab Pegol; der Anti-IL-12/IL-23-Antikörper Ustekinumab; die Anti-IL-17-Antikörper Secukinumab und Ixekizumab; der Anti-IL-17-Rezeptor-Antikörper Brodalumab; und die Anti-IL-23/IL-39-Antikörper Guselkumab, Tildrakizumab und Risankizumab.

#### **Studie 1 – UltIMMa-1 (NCT02684370)**

**Gordon et al., Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. The Lancet, 2018. 392(10148): p. 650-661.**

##### Design

Phase 3 randomisierte Doppelblindstudie, Doppel-Dummy, Placebo und aktiver Komparator, paralleles Design an 506 Patienten

##### Ein- und Ausschlusskriterien

Wichtigste Einschlusskriterien:

- Patienten im Alter  $\geq 18$  Jahre
- Eine stabile (>6 Monate) mittelschwere bis schwere chronische Plaque Psoriasis (mit oder ohne Ps Arthritis) Diagnose
- Patienten mit einem BSA Wert  $\geq 10\%$  (body surface area)

- Patienten mit einem PASI Wert  $\geq 12$
- Patienten mit einem sPGA Wert  $\geq 3$
- Patienten, die für eine systemische Psoriasis-Therapie oder Phototherapie oder für eine Ustekinumab-Therapie in Frage kommen

Wichtigste Ausschlusskriterien:

- Vorhandensein von nicht-plaque Formen der Psoriasis (guttata, erythrodermisch oder pustulös)
- Aktuelle medikamenteninduzierte Psoriasis (einschliesslich einer Exazerbation von Psoriasis aus Betablockern, Kalziumkanalblockern oder Lithium)
- Patienten, die zuvor mit Ustekinumab oder Risankizumab behandelt wurden

Stratifizierung u.a. nach Gewicht und vorgängiger TNF Inhibitor Exposition

### Intervention

Randomisierung 3:1:1

- Risankizumab (Skyrizi) 150 mg Part A und B
- Ustekinumab (Stelara) 45 bzw. 90 mg je nach Gewicht (aktiver Komparator) Part A und B
- Placebo nur Part A → Wechsel zu Risankizumab 150 mg im Part B nach zwei Applikationen (0 und 4 Wochen)
- Applikationen: 0, 4, 16, 28, 40 Wochen

### Primärer Endpunkt

Part A:

- Woche 16: PASI 90 versus Placebo
- Woche 16: sPGA 0/1 versus Placebo

Resultate: In Woche 16 wurde PASI 90 von 229 (75.3%) Patienten erreicht, die Risankizumab erhielten, gegenüber fünf (4.9%), die Placebo erhielten (Differenz zu Placebo 70.3% [95% KI 64.0, 76.7]  $p < 0.0001$ ).

sPGA 0 oder 1 in Woche 16 wurde von 267 (87.8%) Patienten erreicht, die Risankizumab erhielten, gegenüber acht (7.8%), die Placebo erhielten (Differenz zu Placebo 79.9% [95% KI 73.5, 86.3]  $p < 0.0001$ ).

### Sekundäre Endpunkte

Part A:

- Woche 16: sPGA 0 versus Placebo
- Woche 16: PASI 100 versus Placebo
- Woche 16: DLQI 0/1 (versus Placebo)
- Woche 16: PSS Score 0 (versus Placebo)
- Woche 16: PASI 90 (versus Ustekinumab)
- Woche 16: sPGA 0/1 (versus Ustekinumab)
- Woche 16: PASI 100 (versus Ustekinumab)
- Woche 16: sPGA 0 (versus Ustekinumab)
- Woche 12: PASI 75 (versus Ustekinumab)
- Woche 12: sPGA 0/1 (versus Ustekinumab)
- Woche 16: DLQI 0/1 (versus Ustekinumab)
- Woche 16: Change in PSS (versus Placebo)

Part B:

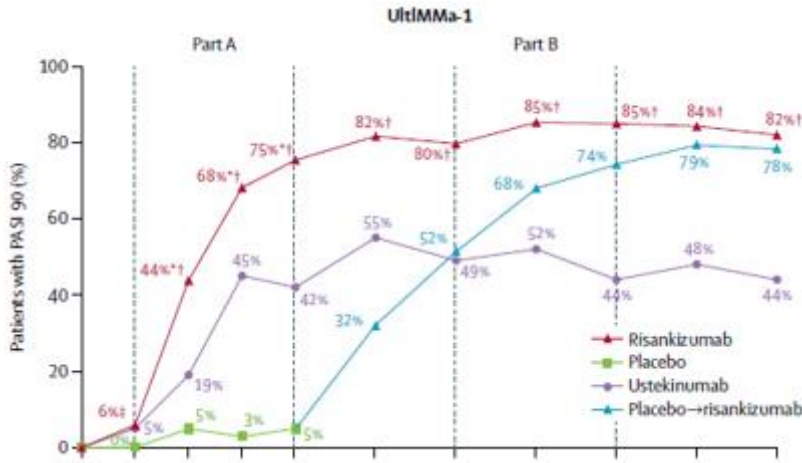
- Woche 52: PASI 90 (versus Ustekinumab)
- Woche 52: PASI 100 (versus Ustekinumab)
- Woche 52: sPGA 0 (versus Ustekinumab)

Resultate:

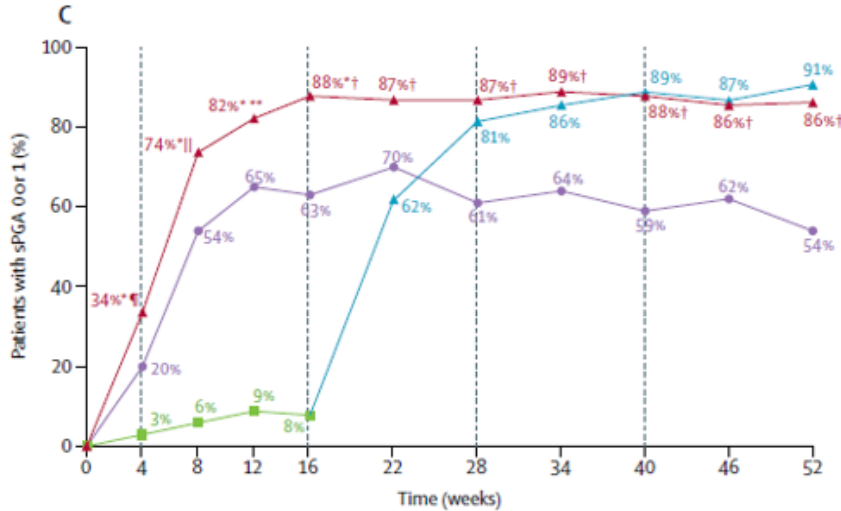
Alle primären Endpunkte in Woche 16 als auch alle sekundären Endpunkte während der ersten 16-wöchigen Behandlungsperiode sowie in Woche 52 wurden erreicht ( $p < 0,001$  für alle Endpunkte).

	Risankizumab	Ustekinumab	Placebo	Placebo to risankizumab	Difference from ustekinumab (95% CI)	Difference from Placebo (95% CI)
<b>UltIMMa-1</b>						
Number of patients per group	304	100	102	97	..	..
PASI 90 at week 16	229 (75.3%)	42 (42.0%)	5 (4.9%)	NA	33.5% (22.7 to 44.3)*	70.3% (64.0 to 76.7)*
sPGA 0 or 1 at week 16	267 (87.8%)	63 (63.0%)	8 (7.8%)	NA	25.1% (15.2 to 35.0)*	79.9% (73.5 to 86.3)*
sPGA 0 at week 16	112 (36.8%)	14 (14.0%)	2 (2.0%)	NA	22.9% (14.3 to 31.6)*	34.7% (28.6 to 40.8)*
PASI 100 at week 16	109 (35.9%)	12 (12.0%)	0	NA	23.8% (15.5 to 32.1)*	35.5% (30.0 to 41.0)*
DLQI 0 or 1 at week 16	200 (65.8%)	43 (43.0%)	8 (7.8%)	NA	23.0% (11.9 to 34.0)*	57.9% (50.4 to 65.3)*
PSS 0 at week 16	89 (29.3%)	15 (15.0%)	2 (2.0%)	NA	14.3% (5.8 to 22.8)†	27.1% (21.2 to 32.9)*
PASI 90 at week 52	249 (81.9%)	44 (44.0%)	NA	76 (78.4%)	38.3% (27.9 to 48.6)*	NA
PASI 100 at week 52	171 (56.3%)	21 (21.0%)	NA	53 (54.6%)	35.1% (25.7 to 44.6)*	NA
sPGA 0 at week 52	175 (57.6%)	21 (21.0%)	NA	53 (54.6%)	36.5% (27.0 to 45.9)*	NA
PASI 75 at week 52	264 (86.8%)	70 (70.0%)	10 (9.8%)	NA	17.0% (7.4 to 26.6)‡	76.9% (70.1 to 83.8)*
sPGA 0 or 1 at week 12	250 (82.2%)	65 (65.0%)	9 (8.8%)	NA	17.3% (7.3 to 27.3)§	73.3% (66.4 to 80.3)*
Change in PSS at week 16	-5.6 (0.2)	-4.4 (0.3)	0.2 (0.3)	NA	-1.2 (-1.9 to -0.4)	-5.8 (-6.5 to -5.0)*

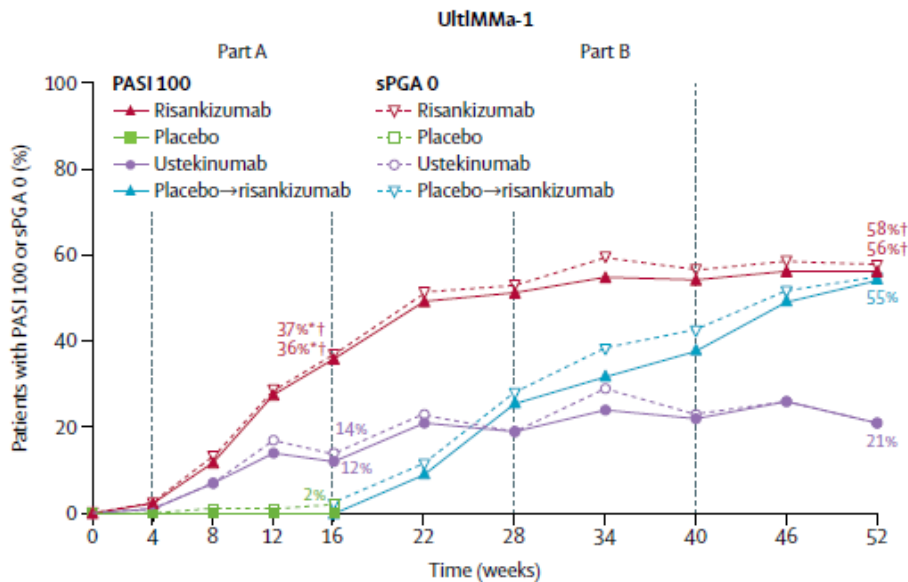
NA=not applicable. \*p<0.0001 †p=0.0010. ‡p=0.0005. §p=0.0007.



Anteil der Patienten (Non-Responder-Imputation), die PASI 90 bis Woche 52 erreichen.



Anteil der Patienten (Non-Responder-Imputation), die sPGA 0 oder 1 bis Woche 52 erreichen.



Anteil der Patienten (Non-Responder-Imputation), die PASI 100 und sPGA 0 bis zur Woche 52 erreichen.

#### Sicherheitsrelevante Aspekte

Der Anteil der Patienten mit TEAEs war während der gesamten Studiendauer sowohl in UltIMMa-1 als auch in UltIMMa-2 in allen Behandlungsgruppen ähnlich. In Teil A von UltIMMa-1 traten unerwünschte Ereignisse bei 151 (49.7%) Patienten unter Risankizumab, bei 52 (51.0%) unter Placebo und bei 50 (50.0%) unter Ustekinumab auf, und in Teil A von UltIMMa-2 bei 134 (45.6%) Patienten unter Risankizumab, 45 (45.9%) unter Placebo und 53 (53.5%) unter Ustekinumab. Schwere AEs wurden bei sieben (2.3%) Patienten unter Risankizumab, drei (2.9%) unter Placebo und acht (8.0%) unter Ustekinumab in UltIMMa-1 und bei sechs (2.0%) Patienten unter Risankizumab, einem (1.0%) unter Placebo und drei (3.0%) unter Ustekinumab in UltIMMa-2 berichtet. Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Ereignisse (die bei  $\geq 5\%$  der Patienten in jeder Behandlungsgruppe auftraten) in Teil A beider Studien waren virale Infektionen der oberen Atemwege, Infektionen der oberen Atemwege, Psoriasis und Diarrhöe.

#### **Studie 2 – UltIMMa-2 (NCT02684357)**

**Gordon et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. The Lancet. 2018 Aug 25;392(10148):650-661**

#### Design

Phase 3 randomisierte Doppelblindstudie, Doppel-Dummy, Placebo und aktiver Komparator, paralleles Design an 491 Patienten.

#### Ein- und Ausschlusskriterien

Wichtigste Einschlusskriterien:

- Patienten im Alter  $\geq 18$  Jahre
- Eine stabile ( $>6$  Monate) mittelschwere bis schwere chronische Plaque Psoriasis (mit oder ohne Ps Arthritis) Diagnose
- Patienten mit einem BSA Wert  $\geq 10\%$  (body surface area)
- Patienten mit einem PASI Wert  $\geq 12$
- Patienten mit einem sPGA Wert  $\geq 3$
- Patienten, die für eine systemische Psoriasis-Therapie oder Phototherapie oder für eine Ustekinumab-Therapie in Frage kommen

Wichtigste Ausschlusskriterien:

- Vorhandensein von nicht-plaque Formen der Psoriasis (guttata, erythrodermisch oder pustulös)
- Aktuelle medikamenteninduzierte Psoriasis (einschliesslich einer Exazerbation von Psoriasis aus Betablockern, Kalziumkanalblockern oder Lithium)
- Patienten, die zuvor mit Ustekinumab oder Risankizumab behandelt wurden

Stratifizierung u.a. nach Gewicht und vorgängiger TNF- $\alpha$  Inhibitor Exposition.

### Intervention

Randomisierung 3:1:1

- Risankizumab (Skyrizi) 150 mg Part A und B
- Ustekinumab (Stelara) 45 bzw. 90 mg je nach Gewicht (aktiver Komparator) Part A und B
- Placebo nur Part A → Wechsel zu Risankizumab 150 mg im Part B nach zwei Applikationen (0 und 4 Wochen)

Applikationen: 0, 4, 16, 28, 40 Wochen

### Primärer Endpunkt

Part A:

- Woche 16: PASI 90 versus Placebo
- Woche 16: sPGA 0/1 versus Placebo

Resultate:

In Woche 16 wurde PASI 90 von 220 (74.8%) Patienten erreicht, die Risankizumab erhielten, gegenüber zwei (2.0%), die Placebo erhielten (Differenz zu Placebo 72.5% [95% KI 66.8, 78.2]  $p < 0.0001$ ). sPGA 0 oder 1 in Woche 16 wurde von 246 (83.7%) Patienten erreicht, die Risankizumab erhielten, gegenüber fünf (5.1%), die Placebo erhielten (Differenz zu Placebo 78.5% [95% KI 72.4, 84.5]  $p < 0.0001$ ).

### Sekundäre Endpunkte

Part A:

- Woche 16: sPGA 0 versus Placebo
- Woche 16: PASI 100 versus Placebo
- Woche 16: DLQI 0/1 (versus Placebo)
- Woche 16: PSS Score 0 (versus Placebo)
- Woche 16: PASI 90 (versus Ustekinumab)
- Woche 16: sPGA 0/1 (versus Ustekinumab)
- Woche 16: PASI 100 (versus Ustekinumab)
- Woche 16: sPGA 0 (versus Ustekinumab)
- Woche 12: PASI 75 (versus Ustekinumab)
- Woche 12: sPGA 0/1 (versus Ustekinumab)
- Woche 16: DLQI 0/1 (versus Ustekinumab)
- Woche 16: PSS (versus Placebo)

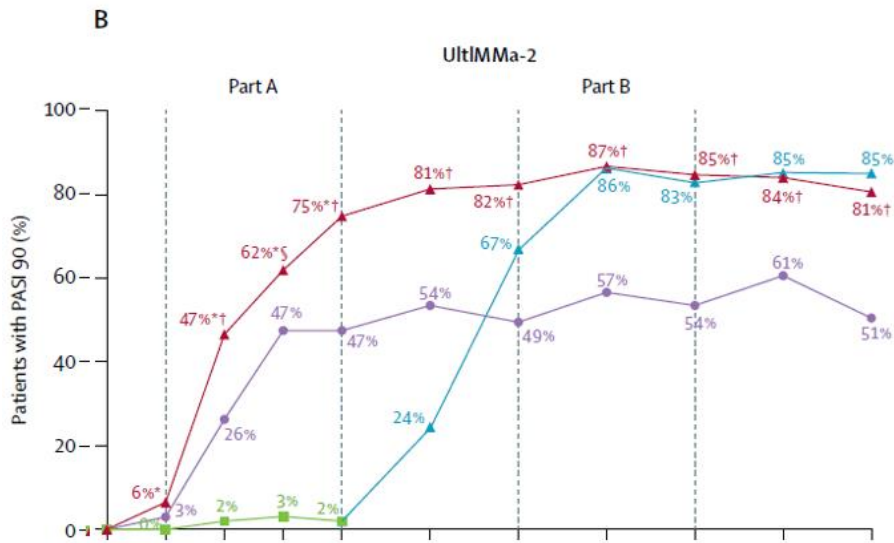
Part B:

- Woche 52: PASI 90 (versus Ustekinumab)
- Woche 52: PASI 100 (versus Ustekinumab)
- Woche 52: sPGA 0 (versus Ustekinumab)

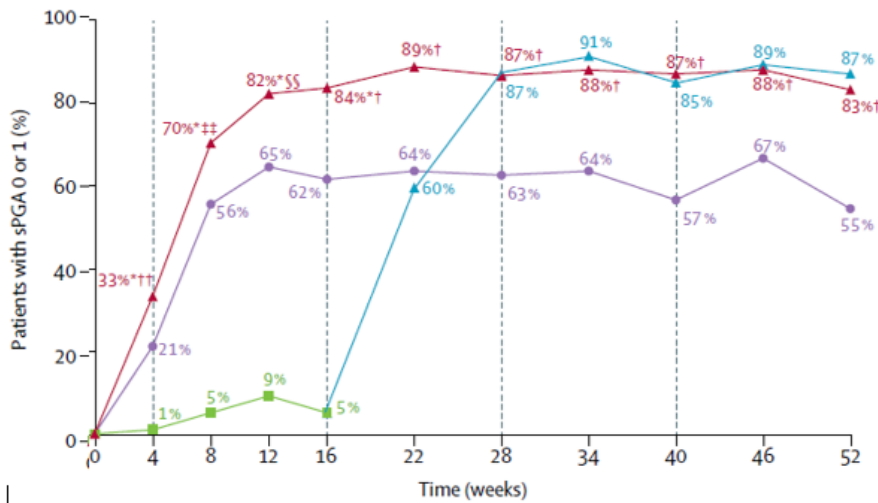
Resultate: Alle primären Endpunkte in Woche 16 als auch alle sekundären Endpunkte während der ersten 16-wöchigen Behandlungsperiode sowie in Woche 52 wurden erreicht ( $p < 0.001$  für alle Endpunkte).

UltiMa-2						
Number of patients per group	294	99	98	94	..	..
PASI 90 at week 16	220 (74.8%)	47 (47.5%)	2 (2.0%)	NA	27.6% (16.7 to 38.5)*	72.5% (66.8 to 78.2)*
sPGA 0 or 1 at week 16	246 (83.7%)	61 (61.6%)	5 (5.1%)	NA	22.3% (12.0 to 32.5)*	78.5% (72.4 to 84.5)*
sPGA 0 at week 16	150 (51.0%)	25 (25.3%)	3 (3.1%)	NA	26.3% (16.1 to 36.4)*	47.5% (40.9 to 54.2)*
PASI 100 at week 16	149 (50.7%)	24 (24.2%)	2 (2.0%)	NA	27.0% (17.0 to 37.0)*	48.2% (41.9 to 54.6)*
DLQI 0 or 1 at week 16	196 (66.7%)	46 (46.5%)	4 (4.1%)	NA	20.2% (9.1 to 31.4)¶	62.2% (55.5 to 68.9)*
PSS 0 at week 16	92 (31.3%)	15 (15.2%)	0	NA	16.1% (7.5 to 24.8)¶	31.2% (25.7 to 36.6)*
PASI 90 at week 52	237 (80.6%)	50 (50.5%)	NA	80 (85.1%)	30.2% (19.6 to 40.9)*	NA
PASI 100 at week 52	175 (59.5%)	30 (30.3%)	NA	63 (67.0%)	29.5% (18.9 to 40.1)*	NA
sPGA 0 at week 52	175 (59.5%)	30 (30.3%)	NA	63 (67.0%)	29.5% (18.9 to 40.1)*	NA
PASI 75 at week 12	261 (88.8%)	69 (69.7%)	8 (8.2%)	NA	19.2% (9.5 to 28.8)*	80.2% (73.7 to 86.7)*
sPGA 0 or 1 at week 12	242 (82.3%)	64 (64.6%)	9 (9.2%)	NA	18.0% (7.8 to 28.3)**	72.9% (65.7 to 80.0)*
Change in PSS at week 16	-6.4 (0.2)	-5.6 (0.3)	-0.0 (0.3)	NA	-0.8 (-1.6 to -0.1)	-6.4 (-7.1 to -5.6)*

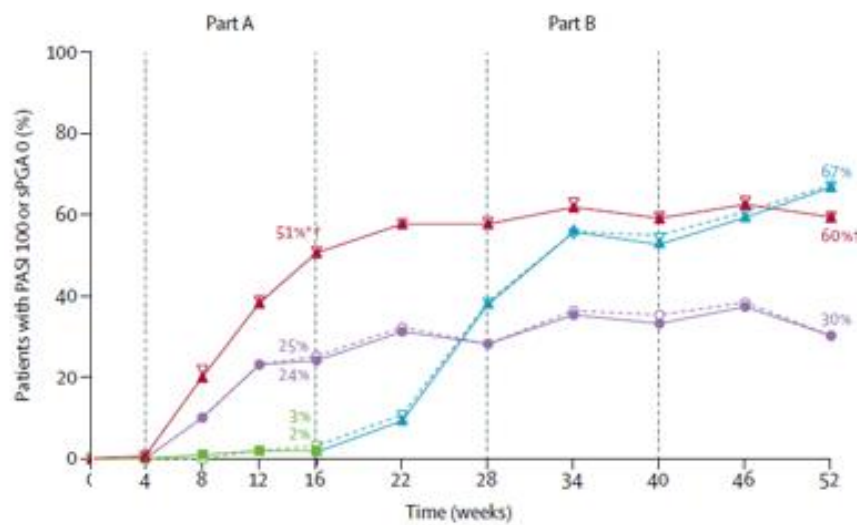
NA=not applicable. \* $p < 0.0001$ , ¶ $p = 0.0003$ , \*\* $p = 0.0006$



Anteil der Patienten (Non-Responder-Imputation), die PASI 90 bis Woche 52 erreichen.



Anteil der Patienten (Non-Responder-Imputation), die sPGA 0 oder 1 bis Woche 52 erreichen.



Anteil der Patienten (Non-Responder-Imputation), die PASI 100 und sPGA 0 bis zur Woche 52 erreichen.

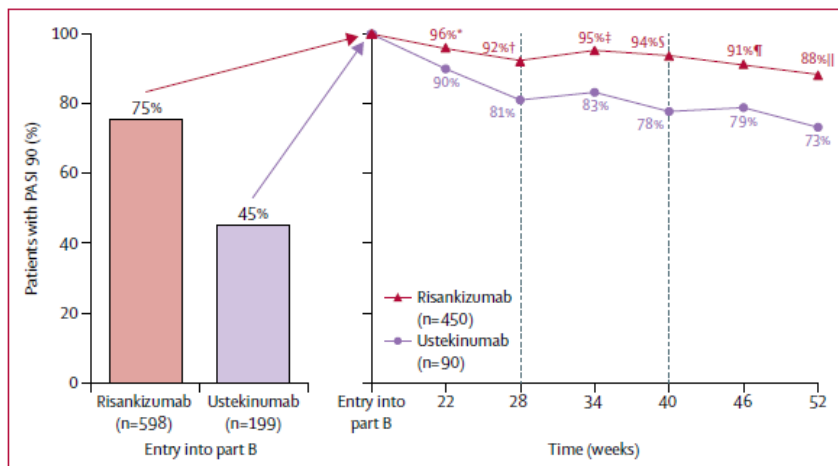


Figure 5: Maintenance of PASI 90 response (non-responder imputation) from entry of part B through to week 52 integrated across UtIMMA-1 and UtIMMA-2  
Dotted lines indicate dosing schedule. PASI=Psoriasis Area and Severity Index. p values for comparison vs ustekinumab: \*p=0-0476; †p=0-0015; ‡p=0-0007; §p<0-0001; ¶p=0-0012; ||p=0-0009.

### Sicherheitsrelevante Aspekte

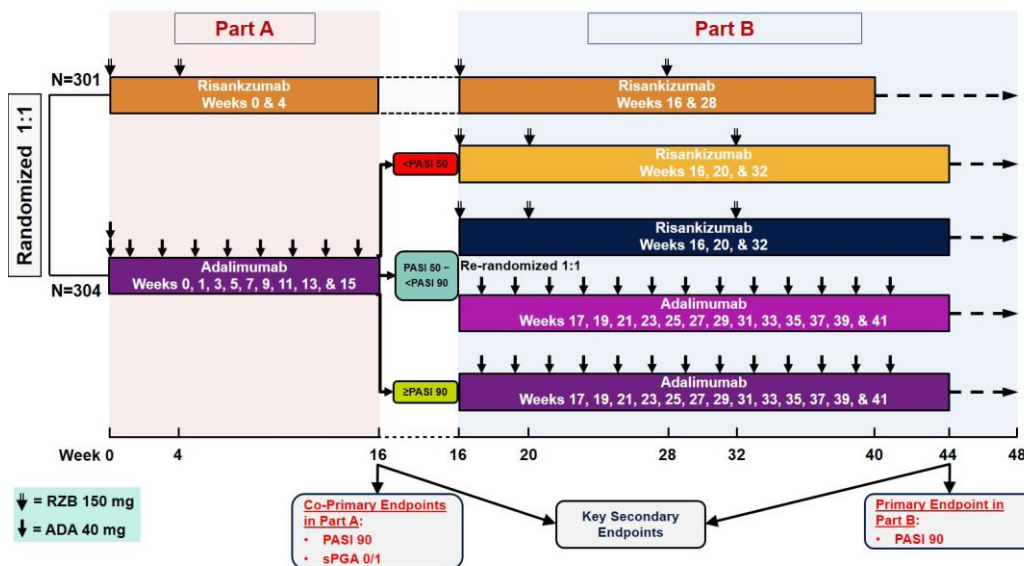
Siehe Studie 1

### Studie 3 – IMMvent (NCT02694523)

Reich et al., Efficacy and Safety of Continuous Risankizumab or Switching from Adalimumab to Risankizumab Treatment in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Results from the Phase 3 IMMvent Trial, in American Academy of Dermatology Annual Meeting. 2019: Washington.

#### Design

Randomisierte Phase 3 Doppelblindstudie, Doppel-Dummy mit aktivem Komparator, paralleles Design an 605 Patienten.



### Ein- und Ausschlusskriterien

Wichtigste Einschlusskriterien:

- Patienten im Alter  $\geq 18$  Jahre
- Eine stabile ( $>6$  Monate) mittelschwere bis schwere chronische Plaque Psoriasis (mit oder ohne PsA) Diagnose
- Patienten mit einem BSA Wert  $\geq 10\%$ , einem PASI Wert  $\geq 12$  und einem sPGA Wert  $\geq 3$
- Patienten, die für eine systemische Psoriasis-Therapie oder Phototherapie oder für eine Adalimumab-Therapie in Frage kommen



Wichtigste Ausschlusskriterien:

- Vorhandensein von nicht-plaque Formen der Psoriasis
  - Medikamenteninduzierte Psoriasis oder aktive laufende entzündliche Erkrankungen mit Ausnahme von Psoriasis
  - Patienten, die zuvor mit Adalimumab oder Risankizumab behandelt wurden
  - Bekannte chronische oder relevante akute Infektionen, wie z.B. aktive Tuberkulose, HIV oder virale Hepatitis
  - Vorgeschichte der Allergie/Hypersensibilität gegenüber einem systemisch verabreichten biologischen Mittel oder seinen Hilfsstoffen
  - Frauen, die schwanger sind, stillen oder planen, während der Studie schwanger zu werden
- Stratifizierung nach Gewicht und vorgängiger TNF- $\alpha$  Inhibitor Exposition.

Intervention

- Risankizumab (Skyrizi): 150 mg
- Adalimumab (Humira & Biosimilars) (aktiver Komparator): 40 mg

Primärer Endpunkt

Part A:

- Woche 16: PASI 90 versus Adalimumab
- Woche 16: sPGA 0/1 versus Adalimumab

Part B:

- Woche 44: PASI 90

Resultate:

Part A: Woche 16	Risankizumab	Adalimumab
<b>PASI 90 erreicht [%]</b>	72.4%	47.4%
	p < 0.001	
<b>sPGA 0/1 erreicht [%]</b>	83.7%	60.2%
	p < 0.001	

Part B Woche 44:

- Continuous RZB (n=301)
- ADA IR re-randomized → RZB (n=53)
- ADA IR re-randomized → ADA (n=56)
- ADA non-responders → RZB (n=38)

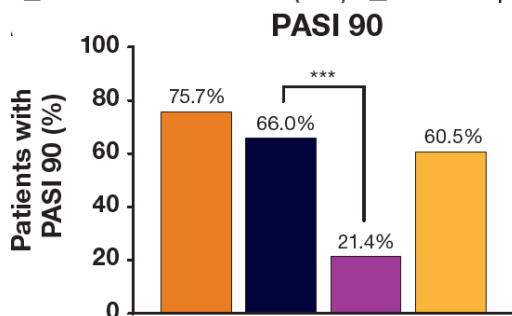


Abbildung: Anteil der Patienten (%) mit PASI 90 Ansprechen Woche 44 \*\*\*p<0.001

Sekundäre Endpunkte

Part A:

- Woche 16: PASI 100 (versus Adalimumab)
- Woche 44: PASI 100 (versus Adalimumab)

Part B:

- Woche 44: sPGA 0/1 (re-randomisiert)

Resultate

Part A Woche 16 PASI 100:

Woche 16	Risankizumab	Adalimumab
<b>PASI 100 erreicht [%]</b>	39.9%	23.0%



p < 0.001

Part A Woche 44 PASI 100:

- Continuous RZB (n=301)
- ADA IR re-randomized → ADA (n=56)
- ADA IR re-randomized → RZB (n=53)
- ADA non-responders → RZB (n=38)

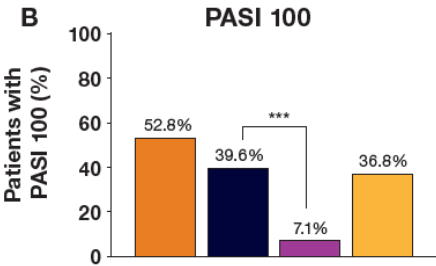


Abbildung: PASI 100 Woche 44 \*\*\*p<0.001

Part B Woche 44 sPGA 0/1:

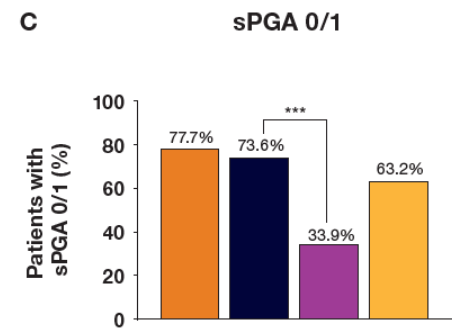


Abbildung: sPGA 0/1 Woche 44 \*\*\*p<0.001.

Alle primären und hierarchischen sekundären Endpunkte wurden erreicht (p<0.001 für alle Endpunkte).

Sicherheitsrelevante Aspekte

Die Rate an TEAEs war im Allgemeinen niedrig und blieb bei Patienten, die entweder mit Risankizumab oder Adalimumab behandelt wurden, im Laufe der Zeit stabil.

	Risankizumab (N = 301)	Adalimumab (N = 304)
jegliche AE [n]	168 (55.8%)	173 (56.9%)
Arzneimittelbedingte AEs [n]	55 (18.3%)	61 (20.1%)
AEs [n]	10 (3.3%)	9 (3.0%)
Arzneimittelbedingte AEs [n]	2 (0.7%)	4 (1.3%)

**Studie 4 – IMMerge (NTC 03478787)**

**Warren et al., Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): results from a phase III, randomized, open-label, efficacy-assessor-blinded clinical trial. Br J Dermatol, 2021. 184(1): p. 50-59.**

Design

Internationale, Multizenter, randomisierte, Open-Label (efficacy-assessor-blinded), Phase III Studie über bis zu 88 Wochen an 327 Patienten.

Ein- und Ausschlusskriterien

Relevante Einschlusskriterien

- Erwachsene Patienten
- chronische mittelschwere bis schwere Plaque Psoriasis für mindestens 6 Monate (mit oder ohne psoriatische Arthritis)
- Kandidaten für systemische Therapie (inkl. Secukinumab)
- 10% BSA mit Plaque
- sPGA ≥ 3

- PASI  $\geq$  12

Relevante Ausschlusskriterien

- Psoriatische Erythroderma
- Psoriasis pustulosa
- neu aufgetretene Psoriasis guttata
- Medikamenten induzierte oder verstärkte Psoriasis
- IBD
- chronische Infektionen
- aktive systemische Infektion (innerhalb 2 Wochen)
- Maligne Erkrankungen
- Vorherige Behandlung mit Risankizumab oder Secukinumab

### Intervention

Patienten wurden 1:1 randomisiert

- Risankizumab (Skyrizi) (n = 164): 2 x 75 mg in Woche 0 und 4, danach alle 12 Wochen bis Woche 40<sup>1</sup>
- Secukinumab (Cosentyx) (n = 163): 2 x 150 mg in den Wochen 0, 1, 2, 3 und 4, danach alle 4 Wochen bis Woche 48

Finale Wirksamkeitsanalyse in Woche 52.

Insgesamt 162 (98.8%) bzw. 150 (92.0%) Patienten, die auf Risankizumab bzw. Secukinumab randomisiert wurden, beendeten Woche 16 der Studie, während 151 (92.1%) bzw. 135 (82.8%) die Woche 52 abschlossen.

### Primärer Endpunkt

Die zwei primären Endpunkte waren:

- Anteil an Patienten, welche ein PASI 90<sup>2</sup> in Woche 16 erreichten (Non-Inferiority)
- Anteil an Patienten, welche ein PASI 90 in Woche 52 erreichten (Superiority)

Die Wirksamkeitsendpunkte wurden anhand der Intent-to-treat-Population bestimmt.

PASI 90 in Woche 16: Risankizumab war in Woche 16 Secukinumab nicht unterlegen.

Woche 16	<b>Risankizumab</b>	<b>Secukinumab</b>
<b>PASI 90 erreicht [n/N]</b> <b>(96.25%-KI)</b>	121/164 (73.8%)	107/163 (65.6%)
	(-2.2 – 18.6)	

PASI 90 in Woche 52: Risankizumab war in Woche 52 Secukinumab überlegen.

Woche 52	<b>Risankizumab</b>	<b>Secukinumab</b>
<b>PASI 90 erreicht [n/N]</b> <b>(95%-KI)</b>	142/164 (86.6%)	93/163 (57.1%)
	(20.8 – 38.8, p < 0.001)	

Beide primäre Endpunkte wurden somit erreicht.

### Sekundäre Endpunkte

Die sekundären Endpunkte wurden in Woche 52 beurteilt und wurden in einer Reihenfolge getestet, die statistisch signifikante Ergebnisse erfordert, bevor der nachfolgende Endpunkt getestet wurde.

Sekundäre Endpunkte waren Anteil an Patienten mit PASI 100, Anteil an Patienten mit sPGA-Score<sup>3</sup> von 0 oder 1 sowie Anteil an Patienten mit PASI 75. Bei allen sekundären Endpunkten konnte die Überlegenheit von Risankizumab gegenüber Secukinumab aufgezeigt werden.

<sup>1</sup> Ausser für Patienten in Frankreich, die zusätzliche Dosen in den Wochen 52 und 64 erhielten, um eine kontinuierliche Behandlung zu ermöglichen, bis es für Patienten in Frankreich kommerziell verfügbar war.

<sup>2</sup> PASI 90 = Verbesserung im PASI (Psoriasis Area and Severity Index) von mindestens 90% bezüglich Baseline

<sup>3</sup> sPGA = static Physician's Global Assessment. Skala von 0 – 5, wobei 5 die höchste Krankheitsschwere bedeutet.

#### PASI 100

Woche 52	Risankizumab	Secukinumab
<b>PASI 100 erreicht [%]</b> <b>(95%-KI)</b>	65.9%	39.9%
	(15.9 – 36.5, p < 0.001)	

#### sPGA 0 oder 1

Woche 52	Risankizumab	Secukinumab
<b>sPGA 0/1 erreicht [%]</b> <b>(95%-KI)</b>	87.8%	58.3%
	(20.9 – 38.8, p < 0.001)	

#### PASI 75

Woche 52	Risankizumab	Secukinumab
<b>PASI 75 erreicht [%]</b> <b>(95%-KI)</b>	89.6%	69.9%
	(11.7 – 28.3, p < 0.001)	

#### Sicherheitsrelevante Aspekte

Die Sicherheit wurde mittels TEAEs (treatment-emergent adverse events), AEs (serious adverse events) und AEs von besonderem Interesse, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten bewertet. Die am häufigsten berichteten TEAEs für Risankizumab waren Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege, Kopfschmerz, Gelenkschmerzen, Diarrhö und Bronchitis.

Woche 52	Risankizumab	Secukinumab
<b>TEAEs [n/N]</b>	117/164 (71.3%)	116/163 (71.2%)
<b>AEs [n/N]</b>	9/164 (5.5%)	6/163 (3.7%)
<b>Studienabbruch aufgrund von AEs [n/N]</b>	8/164 (4.9%)	2/163 (1.2%)

#### **Sicherheit / Verträglichkeit**

##### Sicherheit und Verträglichkeit aus Fachinformation

Sehr häufig bis gelegentliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen: Infektionen der oberen Atemwege (13%), Tinea, Follikulitis, Kopfschmerzen, Müdigkeit.

##### Sicherheit und Verträglichkeit aus obgenannten Studien

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Risankizumab war in den Studien ähnlich wie die Sicherheit und Verträglichkeit von Ustekinumab (Studie 1 + 2), Adalimumab (Studie 3) und Secukinumab (Studie 4). Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Infektionen, Diarrhöe und Kopfschmerzen.

#### **Medizinische Leitlinien**

Swiss S1 Guidelines on the Systemic Treatment of Psoriasis Vulgaris Dermatology 2016;232:385–406

Published online: June 21, 2016:

*“Moderate-to-severe psoriasis is defined as Psoriasis Area and Severity Index (PASI) >10 or body surface area (BSA) >10% and/or Dermatology Life Quality Index (DLQI) >10” [...]*

*“The current systemic treatment options in Switzerland for moderate-to-severe psoriasis include small molecules and biologicals. The former group encompasses small molecules such as methotrexate (MTX), cyclosporine A (CsA), apremilast (APR), fumaric acid esters (FAEs) and acitretin. The latter group includes the tumor necrosis factor (TNF)-α antagonists adalimumab (ADA), etanercept (ETA), and infliximab (IFX), the p40 interleukin (IL)-12/23 antagonist ustekinumab (UST) and the IL-17A antagonist secukinumab (SEC).”*

Nast et al., EuroGuiDerm Guideline for the systemic treatment of psoriasis vulgaris, JEADV 2020, 34, 2461–2498

Gemäss der Guideline soll bei mittelschwerer – schwerer Psoriasis Vulgaris (Plaque Psoriasis), bei Patienten, bei denen durch herkömmliche Arzneimittel (Acitretin, Ciclosporin, Fumarat, MTX) kein

Therapieerfolg erreicht werden konnte, folgenden „First Line“ Biologika eingesetzt werden (alphabetische Reihenfolge):

- Adalimumab (Humira)
- Brodalumab (in der Schweiz nicht zugelassen)
- Certolizumab (Cimzia)
- Guselkumab (Tremfya)
- Ixekizumab (Taltz)
- Risankizumab (Skyrizi)
- Secukinumab (Cosentyx)
- Tildrakizumab (Ilumetri)

Als „Second Line“ Behandlung werden folgende Biologika noch zusätzlich erwähnt:

- Apremilast (Otezla)
- Etanercept (Enbrel)
- Infliximab (Remicade)
- Ustekinumab (Stelara)

Zu der Wirksamkeit der verschiedenen Biologika nimmt die Guideline wie folgt Stellung: „*Network meta-analysis also showed that infliximab, ixekizumab, **risankizumab**, bimekizumab, guselkumab, **secukinumab** and brodalumab outperformed other drugs when compared to placebo in reaching PASI 90. **The clinical effectiveness for these seven drugs was similar: [...]***“

Feldman et al., Treatment of psoriasis in adults, UpToDate, Literature review current through: Mar 2021.

„*Moderate to severe disease — Severe psoriasis requires phototherapy or systemic therapies such as retinoids, methotrexate, cyclosporine, apremilast, or biologic immune modifying agents. Biologic agents used in the treatment of psoriasis include the anti-tumor necrosis factor (TNF) agents adalimumab, etanercept, infliximab, and certolizumab pegol; the anti-interleukin (IL) 12/IL-23 antibody ustekinumab; the anti-IL-17 antibodies secukinumab and ixekizumab; the anti-IL-17 receptor antibody brodalumab; and the anti-IL-23/IL-39 antibodies guselkumab, tildrakizumab, and **risankizumab**. Improvement usually occurs within weeks. Patients with severe psoriasis generally require care by a dermatologist.*“

### Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

#### Studie 1 + 2

In Studie 1 und 2 wurde Risankizumab direkt mit Ustekinumab (STELARA) verglichen. Sowohl in UltIMMa-1 wie auch in UltIMMa-2 erreichten in Woche 16 ein grösserer Anteil an Patienten PASI 90, bzw. einen sPGA Score von 0 oder 1 unter Risankizumab als unter Ustekinumab.

Zusätzlich erreichte ein signifikant höherer Anteil an Patienten einen DLQI von 0 oder 1 in der Woche 16 unter Risankizumab verglichen mit Ustekinumab.

Woche 16	Risankizumab	Ustekinumab
<b>PASI 90 erreicht [%]</b> (UltIMMa-1 / UltIMMa-2)	75.3% / 74.8%	42.0% / 47.5%
	p < 0.001	
<b>sPGA 0/1 erreicht [%]</b> (UltIMMa-1 / UltIMMa-2)	87.8% / 73.7%	63.0% / 61.6%
	p < 0.001	
<b>DLQI 0/1 erreicht [%]</b> (UltIMMa-1 / UltIMMa-2)	65.8% / 66.7%	43.0% / 46.5%
	p < 0.0001 / p = 0.0004	

### Studie 3

In Studie 3 wurde Risankizumab direkt mit Adalimumab (HUMIRA) verglichen. Ein signifikant grösserer Anteil an Patienten erreichte in Woche 16 ein PASI 90, bzw. einen sPGA Score von 0 oder 1 unter Risankizumab als unter Adalimumab.

Part A: Woche 16	Risankizumab	Adalimumab
<b>PASI 90 erreicht [%]</b>	72.4%	47.4%
	p < 0.001	
<b>sPGA 0/1 erreicht [%]</b>	83.7%	60.2%
	p < 0.001	

### Studie 4

In Studie 4 wurde Risankizumab direkt mit Secukinumab (COSENTYX) verglichen. In Woche 16 war Risankizumab bezüglich dem Anteil an Patienten mit PASI 90 nicht unterlegen. In Woche 52 war Risankizumab bezüglich dem Anteil an Patienten mit PASI 90 überlegen.

Woche 16	Risankizumab	Secukinumab
<b>PASI 90 erreicht [n/N] (96.25%-KI)</b>	121/164 (73.8%)	107/163 (65.6%)
	(-2.2 – 18.6)	
Woche 52	Risankizumab	Secukinumab
<b>PASI 90 erreicht [n/N] (95%-KI)</b>	142/164 (86.6%)	93/163 (57.1%)
	(20.8 – 38.8, p < 0.001)	

Sbidian et al., Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 1. Art. No.: CD011535.

„In terms of individual drugs, again when assessing the ability to reach PASI 90, infliximab, all of the anti-IL17 drugs (ixekizumab, secukinumab, bimekizumab, and brodalumab) and the anti-IL23 drugs (risankizumab and guselkumab, but not tildrakizumab) **were significantly more effective than ustekinumab and three anti-TNF alpha agents: adalimumab, certolizumab and etanercept.** Adalimumab and ustekinumab were superior to certolizumab and etanercept. We found no significant difference between tofacitinib or apremilast and two conventional drugs: ciclosporin and methotrexate.“

Singh et al., Efficacy and safety of Risankizumab in moderate to severe psoriasis: A systematic review and meta-analysis. Dermatologic Therapy. 2021;34:e14487.

Die Autoren haben 7 Studien (inkl. UltIMMa1 + 2 und IMMvent) untersucht, mit 1533 Patienten unter Risankizumab und 710 Patienten in Kontrollgruppen. Bezüglich PASI 90 kommen die Autoren zu folgenden Schlussfolgerungen: „Statistically significant more number of patients achieved 90% percent improvement in PASI in risankizumab group as compared with control (OR = 11.01 (95% CI = 8.67-13.99); I<sup>2</sup> = 94%, P-value <.00001). Similarly, significantly high number of individuals achieved PASI 90 in risankizumab as compared with placebo (OR = 94.33 [95% CI = 50.04-177.82]; I<sup>2</sup> = 0%, P-value =.52) as well as active control group (OR = 3.16 [95% CI = 2.31-4.31]; I<sup>2</sup> = 33%, P-value =.22).“

Zu vergleichbaren Resultaten kommen die Autoren auch bezüglich sPGA und Dermatology life quality index (DLQI).

Xu und Gao et al., Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Biologika bei mittelstark bis stark ausgeprägter Plaque-Psoriasis: Metaanalyse multipler Therapien, JDDG | 1610-0379/2021/1901

Metaanalyse basierend auf 60 Studien mit insgesamt 34'020 Teilnehmer, welche mit einer von 14 Biologika gegen Psoriasis behandelt worden sind. Die Schlussfolgerungen der Autoren waren folgende: „Hinsichtlich der Wirksamkeit waren lixekizumab, **Risankizumab** und Bimekizumab den anderen Substanzen überlegen. Tildrakizumab, Guselkumab und **Risankizumab** waren besser verträglich als die anderen Arzneimittel, wobei zwischen diesen drei keine signifikanten Unterschiede zu erkennen waren.“

### Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Studien konnten eine gegenüber Adalimumab, Ustekinumab und Secukinumab eine verbesserte Wirksamkeit bei ähnlichen Nebenwirkungsraten aufzeigen.

### 3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

#### Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg (zwei Injektionen zu jeweils 75 mg) als subkutane Injektion in Woche 0, Woche 4 und danach alle 12 Wochen. Eine Packung SKYRIZI mit 2 Fertigspritzen à 75 mg Risankizumab wird in der Dauerbehandlung alle 12 Wochen benötigt. Mit Verwurf ist nicht zu rechnen.

#### Beurteilung ausländischer Zulassungsbehörden

EMA - CHMP assessment report, Skyriz, EMA/191996/2019

„The efficacy of Risankizumab in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis was robustly demonstrated across a wide population as need in treatment naïve, previous systemic therapy and in disease severity. The onset was achieved near maximal effect at week 16 and maintenance of effect was demonstrated to 52 weeks. The effect size was highly statistically significant, clinically relevant and superior to two active comparators. Overall risankizumab has a low rate of adverse events which is comparable to placebo and generally more favourable than ustekinumab and adalimumab. [...] The overall B/R of Skyrizi is positive.“

FDA - 761105Orig1s000, NDA/BLA Multi-disciplinary Review and Evaluation – BLA 761105

(Skyrizi, Risankizumab), 2019

„The data submitted by the applicant met the evidentiary standard for provision of substantial evidence of effectiveness under the proposed conditions of use. The trials were adequate and well-controlled. The results are persuasive. Achievement of clear or almost-clear skin is an intrinsically meaningful outcome for a cutaneous disease such as psoriasis. The data suggest that a patient with moderate-to-severe plaque psoriasis treated with 150 mg risankizumab at Week 0, 4 and every 12 weeks is likely to achieve clear or almost clear skin by Week 16, and to maintain this effect with continued treatment to Week 52. [...] The safety profile of risankizumab has been adequately characterized. Based on the available information, the safety profile appears to be similar to the premarket safety database for guselkumab and tildrakizumab, which are approved human monoclonal IgG1 antibodies that target the p19 subunit of IL-23. [...]“

#### Beurteilung ausländischer Institute

IQWiG - Dossierbewertung A19-41 Risankizumab (Plaque-Psoriasis) 29.08.2019

Indikation	Zweckmässige Vergleichstherapie	Wahrscheinlichkeit und Ausmass des Zusatznutzen
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die im Rahmen einer erstmaligen systemischen Therapie nicht für eine konventionelle Therapie infrage kommen	Adalimumab oder Guselkumab oder Ixekizumab oder <b>Secukinumab</b>	Zusatznutzen nicht belegt
erwachsene Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine systemische Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben	Adalimumab oder Guselkumab oder Infliximab oder Ixekizumab oder <b>Secukinumab</b> oder <b>Ustekinumab</b>	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen

NICE - Risankizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis, Technology appraisal guidance

Published: 21 August 2019

„[...] If patients and their clinicians consider **risankizumab** to be one of a range of suitable treatments, including **guselkumab**, **secukinumab** and **ixekizumab**, **the least expensive should be chosen** (taking into account administration costs, dosage, price per dose and commercial arrangements). [...]“

*Risankizumab is proposed as an alternative to other biological therapies already recommended by NICE for treating severe plaque psoriasis in adults. Evidence from clinical trials shows that risankizumab is more effective than adalimumab and ustekinumab. Indirect comparisons suggest that risankizumab is likely to provide similar health benefits compared with guselkumab, and better PASI response rates compared with many other biologicals. For the cost comparison, it is appropriate to compare risankizumab with guselkumab. The total costs associated with risankizumab are similar to or lower than those associated with guselkumab. Therefore, risankizumab is recommended as an option for use in the NHS for severe plaque psoriasis that has not responded to systemic non-biological treatments, or if these are contraindicated or not tolerated.“*

Recommendations: *„Risankizumab is recommended as an option for treating plaque psoriasis in adults, only if:*

- the disease is severe, as defined by a total Psoriasis Area and Severity Index (PASI) of 10 or more and a Dermatology Life Quality Index (DLQI) of more than 10 and
- the disease has not responded to other systemic treatments, including ciclosporin, methotrexate and phototherapy, or these options are contraindicated or not tolerated and
- [...]

*1.2 Stop risankizumab treatment at 16 weeks if the psoriasis has not responded adequately. An adequate response is defined as:*

- a 75% reduction in the PASI score (PASI 75) from when treatment started or
- a 50% reduction in the PASI score (PASI 50) and a 5-point reduction in DLQI from when treatment started.“

#### HAS - COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 6 NOVEMBRE 2019, risankizumab

*„Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SKYRIZI 75 mg, solution injectable en seringue préremplie est important uniquement dans le traitement du psoriasis en plaques de l'adulte, chez les patients ayant un psoriasis en plaques chronique sévère, défini par :*

- un échec (réponse insuffisante, contre-indication ou intolérance) à au moins deux traitements parmi les traitements systémiques non biologiques et la photothérapie
- et une forme étendue et/ou un retentissement psychosocial important.

*Dans les autres formes, le service médical rendu est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale. [...] La stratégie actuelle de traitement est « rotationnelle » entre les différentes alternatives, le choix du traitement étant orienté par les caractéristiques du patient et de la maladie (pathologie concomitante, étendue des lésions, antécédents de traitement) et de la spécialité (effets indésirables, dose cumulée).“*

#### TLV – SKYRIZI

*„Wird nur für Patienten subventioniert, die mit TNF-Inhibitoren behandelt wurden, oder wenn dies nicht angemessen ist.“*

#### Canada - Summary Basis of Decision - Skyrizi - Health Canada, 2019-09-26

*„Health Canada considers that the benefit-risk profile of Skyrizi is favourable for the treatment of adult patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy or phototherapy. [...] The clinical efficacy of Skyrizi was demonstrated primarily in four pivotal, randomized, double-blind Phase III trials: ULTIMMA-1, ULTIMMA-2, IMMCHANGE, and IMMVENT. [...] Skyrizi has an acceptable safety profile based on the non-clinical data and clinical studies.“*

#### **Medizinischer Bedarf**

Psoriasis ist eine stigmatisierende Erkrankung, die je nach Schweregrad der Erkrankung einen grossen Einfluss auf die Lebensqualität haben kann. Derzeit gibt es keine Heilung der Psoriasis. Die verfügbaren Therapien sind in erster Linie entzündungshemmende oder immunmodulatorische Wirkstoffe, um die Symptome der Erkrankung zu kontrollieren und weitere Rückfälle zu verhindern. Die Behandlung der leichten Psoriasis besteht in der Regel aus topischen Basistherapien (z.B. Kortikosteroide, Calcipotrien, Retinoide, Salicylsäure, Steinkohlenteer, Dithranol und Emollientien). Zu den Behandlungen für Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Psoriasis gehören die Phototherapie und die systemische Behandlung mit konventionellen Therapien (z.B. Ciclosporin, Methotrexat, Acitretin)



oder Biologika. Ein medizinischer Bedarf besteht in der Bereitstellung von weiteren wirksamen und gut verträglichen Therapiealternativen.

#### Beurteilung der Zweckmässigkeit

Der Platz in der Therapie ist geklärt. Ein medizinischer Bedarf in der Schweiz ist vorhanden und die erforderlichen Packungen und Dosisstärken sind vorhanden.

#### 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für Skyrizi/ Inj Lös, 75 mg/0.83 ml/2 Fertspr:

Präparat	Wirkstoff	Dosis [mg]	Packungsgrösse	FAP [Fr.] per 01.08.2021	Erhaltungsdosis/ Gabe [mg]	Gesamtdosis [mg] für 5 Jahre	IZ	5-Jahres-Kosten [Fr.]	1-Jahres-Kosten [Fr.]
CIMZIA	Certolizumab	200	2	1'049.55	200	26'700.00	0	70'057.46	14'011.49
COSENTYX	Secukinumab	150	1	628.82	300	19'176.00	0	80'388.35	16'077.67
ILUMETRI	Tildrakizumab	100	1	3'188.82	100	2'241.67	0	71'482.73	14'296.55
STELARA	Ustekinumab	45	1	3'098.87	45	1'008.75	5	72'939.65	14'587.93
TALTZ	Ixekizumab	80	1	1'083.73	80	5'540.00	0	75'048.30	15'009.66
TREMFYA	Guselkumab	100	1	2'248.53	100	3'312.50	0	74'482.56	14'896.51
								<b>TQV-Niveau</b>	<b>14'813.30</b>
								<b>TQV-Preis</b>	<b>3'304.08</b>
SKYRIZI	Risankizumab	75	2	3'483.74	150	3'362.50		78'093.84	15'618.77

- mit einem Innovationszuschlag von 5 Prozent auf STELARA,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 3. August 2021, Preisen aus allen 9 Referenzländern (A, B, D, DK, F, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.09/Euro, Fr. 1.23/GBP, Fr. 0.1459/DKK und Fr. 0.1062/SEK.

Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP)
Inj Lös, 75 mg/0.83 ml, 2 Fertspr 0.830 ml	Fr. 3'387.24

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Inj Lös, 75 mg/0.83 ml, 2 Fertspr 0.830 ml	Fr. 3'345.66	Fr. 3'675.30

- mit einer Limitierung:

**„Schwere Plaque-Psoriasis:**

*Behandlung erwachsener 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.*

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

- ohne Auflagen