



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
Den Haag

**Zorginstituut Nederland**

Willem Dudokhof 1  
1112 ZA Diemen  
Postbus 320  
1110 AH Diemen  
www.zorginstituutnederland.nl  
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

**Contactpersoon**

E. de Groot  
warcg@zinl.nl

2024043359

Datum 19 december 2024  
Betreft Pakketadvies risankizumab (Skyrizi®) voor colitis ulcerosa

**Onze referentie**  
2024043359

Geachte mevrouw Agema,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van risankizumab (Skyrizi®) voor de behandeling van patiënten met colitis ulcerosa (CU). Colitis ulcerosa is een chronische dikke darmontsteking die wordt gekenmerkt door perioden van opvlaming van de ziekte afgewisseld door perioden van remissie waarin de ziekte weer meer onder controle is.

45.000 mensen in Nederland lijden aan colitis ulcerosa.

Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van risankizumab in de pakketsluit voor dure geneesmiddelen.

Geregistreerde indicatie

Risankizumab (Skyrizi®) is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve CU die onvoldoende hebben gereageerd op, niet meer reageren op of intolerant waren voor conventionele behandeling of een biologische behandeling.

Claim registratiehouder

Risankizumab heeft een gelijke waarde ten opzichte van de biologicals vedolizumab en ustekinumab en Janus-kinase (JAK)-remmers upadacitinib, tofacitinib, en filgotinib na falen op een tumornecrosefactor (TNF)-alfaremmers.

Pakketadvies

Het Zorginstituut adviseert u om risankizumab (Skyrizi®) voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa die onvoldoende hebben gereageerd op, niet meer reageerden op, of intolerant zijn voor een TNF-alfa-remmer op te nemen in het basispakket, mits introductie niet leidt tot meerkosten. Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat risankizumab bij genoemde indicatie voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en dat er sprake is van een gelijke waarde ten opzichte van mirikizumab en vedolizumab. Gezien de gelijke waarde is het uitgangspunt voor opname in het pakket een gelijke prijs.

Wij lichten de totstandkoming van dit pakketadvies hieronder nader toe, en verwijzen naar de bijgevoegde rapporten voor nadere details.

**Zorginstituut Nederland**

### Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of nieuwe zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket.

**Datum**

19 december 2024

**Onze referentie**

2024043359

Het Zorginstituut doet hiertoe een beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria<sup>1</sup>: effectiviteit<sup>2</sup>, kosteneffectiviteit<sup>3</sup>, noodzakelijkheid en uitvoerbaarheid. Belanghebbende partijen zijn tijdens het proces geconsulteerd.

### Integrale weging pakketcriteria

#### *Effectiviteit*

##### *Stand van de wetenschap en praktijk*

De behandeling van matige tot ernstige CU bestaat in de eerste lijn uit behandeling met mesalazine en/of de thiopurines. Bij onvoldoende effect wordt een TNF-alfa remmer ingezet. Bij onvoldoende effect van een TNF-alfa remmer kan overwogen worden om de dosis van de TNF-alfa remmer te verhogen, te switchen naar een andere TNF-alfa remmer of over te stappen naar een andere groep geneesmiddelen. De geneesmiddelen die gebruikt kunnen worden na TNF-alfa remmers zijn vedolizumab, ustekinumab, de JAK remmers (upadacitinib, tofacitinib en filgotinib), mirikizumab en ozanimod. De beroepsgroep heeft hierbij aangegeven dat er bij deze middelen na TNF-alfa-remmer geen voorkeur is en met name de prijs bepalend is voor de keuze. Op dit moment zijn vedolizumab en ustekinumab de meest gebruikelijke behandelingen. Op basis van gegevens uit recent gepubliceerde netwerk meta-analyses hebben een aantal van deze middelen waaronder ustekinumab en vedolizumab na TNF-alfaremmers een vergelijkbare effectiviteit. Recent heeft de minister mirikizumab voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve CU die onvoldoende hebben gereageerd op, niet meer reageerden op, of intolerant zijn voor een TNF-alfaremmers opgenomen in het basispakket. Risankizumab heeft een vergelijkbaar werkingsmechanisme als mirikizumab.

Op basis van de vergelijkbare gunstige en ongunstige effecten van risankizumab t.o.v. vedolizumab concludeert het Zorginstituut dat risankizumab bij de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa die onvoldoende hebben gereageerd op, niet meer reageerden op, of intolerant zijn voor een TNF-alfa-remmer, voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Gezien vedolizumab in gepubliceerde netwerk meta-analyses een vergelijkbaar effect heeft met ustekinumab, ziet het Zorginstituut risankizumab ook als gelijkwaardig t.o.v. ustekinumab.

#### *Kosteneffectiviteit*

Vanwege de gelijke waarde heeft het Zorginstituut de kosteneffectiviteit niet beoordeeld. Het is echter onbekend of de behandelingen waarmee is vergeleken kosteneffectief zijn.

---

<sup>1</sup> Pakketbeheer in de praktijk 3 (2013). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>2</sup> Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

<sup>3</sup> Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl).

### *Budgetimpactanalyse*

Het Zorginstituut schat in dat 550 patiënten per jaar met risankizumab voor genoemde indicatie worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket. Patiënten waarbij de inductie behandeling voldoende effectief is, worden responders genoemd. Bij deze patiënten kan de behandeling worden voortgezet. Bij non-responders wordt de behandeling stop gezet.

De kosten per patiënt per jaar voor responders bedragen €25.432 in het startjaar en €15.028 in het onderhoudsjaar. De kosten voor non-responders (24 weken behandeling) bedragen €18.496.

De kosten van de vergelijkende behandelingen per responderende patiënt per jaar bedragen €14.746. De kosten voor non-responders van de vergelijkende behandeling bedragen €6.805,74 (24 weken).

In jaar 3 bedraagt het macrokostenbeslag van risankizumab €10,4 miljoen. Wanneer er rekening wordt gehouden met substitutie van de vergelijkende behandelingen, leidt opname van risankizumab in het pakket tot meerkosten van €2,6 miljoen in jaar 3 van de BIA. Dit wordt gedreven door het prijsverschil tussen risankizumab en de vergelijkende behandelingen (vedolizumab mirikizumab en ustekinumab). Gezien de gelijke waarde is het uitgangspunt voor opname in het pakket een gelijke prijs.

Er bestaat met name onzekerheid over het aantal patiënten dat uiteindelijk behandeld zal gaan worden met risankizumab. Bovendien zou de beschikbaarheid van biosimilars van ustekinumab nog voor een verschuiving in het behandellandschap kunnen zorgen. Daarnaast is het mogelijk dat de introductie van biosimilars tot lagere prijzen leidt. Dit zou moeten worden meegewogen bij toepassing van het principe 'gelijke waarde, gelijke prijs'.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. De beoordelingsrapporten zijn als bijlagen toegevoegd (farmacotherapeutisch rapport en budgetimpactanalyse).

Hoogachtend,



Mark Janssen  
*Voorzitter Raad van Bestuur*

**Zorginstituut Nederland**

**Datum**

19 december 2024

**Onze referentie**

2024043359



# Farmacotherapeutisch rapport risankizumab (Skyrizi®) bij de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa (CU) die onvoldoende hebben gereageerd op, niet meer reageren op, of intolerant zijn voor een TNF-alfaremmers

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische  
geneesmiddelen

Definitief | 30 september 2024

# Colofon

Zaaknummer	2024023670
Volgnummer	2024036177
Contactpersoon	Dhr. dr. E. de Groot, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) edegroot@zinl.nl
Auteur(s)	mw. J. (Jet) Scheffers
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

# Inhoudsopgave

	<b>Colofon</b>	<b>2</b>
	<b>Afkortingen</b>	<b>4</b>
<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>5</b>
1.1	Aanleiding	5
1.2	Aandoening	6
1.3	Vergelijkende behandeling	6
1.4	PICO	7
<b>2</b>	<b>Resultaten</b>	<b>8</b>
2.1	Omschrijving studies	8
2.1.1	Risankizumab	8
2.1.2	Mirikizumab en vedolizumab	8
2.1.3	Netwerkmeta-analyse (NMA)	8
2.1.4	Vergelijkbaarheid studies	9
2.2	Gunstige effecten	9
2.2.1	Klinische remissie	9
2.2.2	Endoscopisch herstel	10
2.2.3	Kwaliteit van leven	10
2.2.4	NMA	11
2.3	Ongunstige effecten	11
2.3.1	Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten	12
2.3.2	Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten	12
2.3.3	Indirecte vergelijking	13
<b>3</b>	<b>Eindbeoordeling</b>	<b>14</b>
3.1	Bespreking relevante aspecten	14
3.2	Eindconclusie	14
3.3	Advies Farmacotherapeutisch Kompas	14
3.3.1	Huidig	14
3.3.2	Voorstel	14
	<b>Literatuur</b>	<b>15</b>

# Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
ALAT	Alanine-aminotransferase
ASAT	Aspartaataminotransferase
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CSR	Clinical study report
CU	Colitis ulcerosa
IBD	Inflammatoire darmziekte (inflammatory bowel disease)
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
IgG1	Immunoglobuline G1
IL	Interleukine
JAK	Janus-kinase
NMA	Netwerkmeta-analyse
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken (summary of product characteristics)
SUCRA	Surface under cumulative ranking
TNF	Tumornecrosefactor

# 1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van risankizumab bij colitis ulcerosa (CU) t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

### risankizumab (Skyrizi®)

#### *Toedieningsvorm<sup>1</sup>*

Oplossing voor intraveneuze infusie en subcutane injectie

#### *Geregistreerde indicatie<sup>1</sup>*

Risankizumab is geïndiceerd voor:

- de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve ziekte van Crohn die onvoldoende hebben gereageerd op, niet meer reageren op of intolerant waren voor conventionele behandeling of een biologische behandeling.
- de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve CU die onvoldoende hebben gereageerd op, niet meer reageren op of intolerant waren voor conventionele behandeling of een biologische behandeling.

#### *Claim van de registratiehouder*

Risankizumab heeft een gelijke waarde ten opzichte van de biologicals vedolizumab en ustekinumab en Janus-kinase (JAK)-remmers upadacitinib, tofacitinib, en filgotinib na falen op een tumornecrosefactor (TNF)-alfaremmers.

#### *Doseringsadvies<sup>1</sup>*

De aanbevolen inductiedosering is 1200 mg, toegediend via intraveneuze infusie in week 0, week 4, en week 8. Vanaf week 12 en vervolgens eenmaal per 8 weken is de aanbevolen onderhoudsdosering afhankelijk van de toestand van de individuele patiënt:

- Een dosis van 180 mg, toegediend via subcutane injectie, is aanbevolen voor patiënten met voldoende verbetering van de ziekteactiviteit na inductie
- Een dosis van 360 mg, toegediend via subcutane injectie, is aanbevolen voor patiënten met onvoldoende verbetering van de ziekteactiviteit na inductie.

Als een patiënt na 24 weken behandeling niet gereageerd heeft, dient stopzetten van de therapie te worden overwogen.

#### *Samenstelling<sup>1</sup>*

##### Skyrizi® 360 mg oplossing voor injectie in een patroon

Elke patroon bevat 360 mg risankizumab in 2,4 ml oplossing.

##### Skyrizi® 180 mg oplossing voor injectie in een patroon

Elke patroon bevat 180 mg risankizumab in 1,2 ml oplossing.

##### Skyrizi® 90 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 90 mg risankizumab in 1 ml oplossing.

Risankizumab is een gehumaniseerd immunoglobuline G1 (IgG1) monoklonaal antilichaam dat door middel van DNA-recombinatietechniek wordt geproduceerd in Chinese Hamster Ovariumcellen.

#### *Werkingsmechanisme<sup>1</sup>*

Risankizumab is een IgG1 monoklonaal antilichaam dat zich selectief en met hoge affiniteit bindt aan de p19-subeenheid van humaan interleukine-23 (IL-23) cytokine zonder zich aan IL-

---

IL-23 te binden en zo de interactie met het IL-23-receptorcomplex remt. IL-23 is een cytokine die betrokken is bij ontstekingsreacties en immuunresponsen. Door de binding van IL-23 aan zijn receptor te blokkeren, remt risankizumab de IL-23-afhankelijke celsignalering en de afgifte van ontstekingsbevorderende cytokinen.

---

## 1.2 Aandoening

Inflammatoire darmziekten (inflammatory bowel diseases, IBD) is een overkoepelende term voor chronische ziekten met ontstekingen in de darm. De meest voorkomende varianten van IBD zijn de ziekte van Crohn en CU. CU is een chronische ontsteking van het slijmvlies van de dikke darm. CU wordt op basis van lokalisatie van de ziekte in de dikke darm met de Montrealclassificatie verdeeld in 3 groepen: proctitis, linkszijdige colitis, en pancolitis.<sup>2, 3</sup>

CU wordt gekenmerkt door perioden van opvlamming van de ziekte afgewisseld met perioden van remissie. De symptomen hangen af van de locatie, de uitgebreidheid en ernst van de ontstekingen, en het herstelvermogen van de darm. De meest voorkomende symptomen van CU zijn diarree met of zonder bloedverlies, chronische pijn in de onderbuik, subacute pijn in de rechteronderbuik meestal met veranderingen in de stoelgang (frequentietoename, brijachtige consistentie, bloed- of pusbijmenging), plotselinge hevige aandrang voor ontlasting, gewichtsverlies, malaiseklachten, of onverklaarbare anemie. Bij kinderen kan er ook sprake zijn van groeiachterstand. Afhankelijk van het aangedane deel van het maag-darmkanaal en fistelvorming kunnen ook buiten het colon symptomen voorkomen, zoals reumatologische, dermatologische, oculaire, hepatobiliaire, of hematologische verschijnselen. Als de ontsteking niet op tijd medicamenteus onder controle gebracht kan worden kan een colectomie noodzakelijk zijn. In dat geval worden de dikke darm en de endeldarm of alleen de dikke darm verwijderd en de patiënt krijgt in de meeste gevallen een stoma.<sup>2, 3</sup>

CU ontstaat meestal tussen het 15e en 40e levensjaar en komt iets vaker voor bij mannen dan bij vrouwen. In Nederland hebben ongeveer 90.000 mensen een chronische darmontsteking. Hiervan heeft iets meer dan de helft CU. Per jaar worden in Nederland circa 1.500 patiënten met CU gediagnosticeerd. Er is niet gespecificeerd hoeveel van deze patiënten matige tot ernstige CU hebben. Gezien het progressieve beloop van de ziekte ontwikkelen veel patiënten in verloop van tijd een ernstigere vorm.<sup>2, 3</sup>

## 1.3 Vergelijkende behandeling

De Nederlandse richtlijn Inflammatoire darmziekten volwassenen is voor het laatst herzien in 2015 en is daarmee verouderd [NVM DL 2015]. Om deze reden heeft tijdens de beoordeling van mirikizumab een scoping met de beroepsgroep plaatsgevonden over de huidige behandeling van matig tot ernstig actieve CU<sup>4</sup>. Er wordt in de Nederlandse praktijk eerst gestart met mesalazine en/of de thiopurines. Bij onvoldoende effect wordt een TNF-alfaremmers ingezet. De TNF-alfaremmers zijn de eerste biologicals in het behandelalgoritme op basis van praktijkervaring en kosten. Bij onvoldoende effect van een TNF-alfaremmers kan overwogen worden om de dosis te verhogen, te switchen naar een andere TNF-alfaremmers, of over te stappen naar een andere groep geneesmiddelen.

De geneesmiddelen die gebruikt kunnen worden na TNF-alfaremmers zijn vedolizumab, ustekinumab, de JAK-remmers (upadacitinib, tofacitinib, en filgotinib), en ozanimod. De beroepsgroep heeft hierbij aangegeven dat er bij deze middelen na een TNF-alfaremmers geen voorkeur kan worden aangewezen en vooral de prijs bepalend is. Op basis van gegevens uit recent gepubliceerde netwerkmeta-analyses (NMA's) hebben een aantal van deze middelen, waaronder ustekinumab, na TNF-alfaremmers een vergelijkbare effectiviteit<sup>5, 6</sup>. Van deze middelen worden vedolizumab en ustekinumab momenteel het vaakst ingezet na een TNF-alfaremmers. Recent heeft het Zorginstituut geadviseerd om mirikizumab voor de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve CU die onvoldoende hebben gereageerd op, niet meer reageerden op, of intolerant zijn voor een TNF-alfaremmers op te nemen in het

basispakket. Mirikizumab is in deze beoordeling vergeleken met vedolizumab. Risankizumab zal daarom voor de bepaling van de stand van de wetenschap en praktijk vergeleken worden met vedolizumab en mirikizumab.

## 1.4 PICO

Tabel 1. PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve CU die onvoldoende hebben gereageerd op, niet meer reageren op, of intolerant zijn voor een TNF-alfaremmers
Interventie	risankizumab
Controle-interventies	vedolizumab en mirikizumab
Cruciale uitkomsten	Gunstige effecten: <ul style="list-style-type: none"><li>• Klinische remissie</li><li>• Endoscopische verbetering</li><li>• Kwaliteit van leven</li></ul> Ongunstige effecten <ul style="list-style-type: none"><li>• Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten</li><li>• Stakers als gevolg van ongunstige effecten</li></ul>
Relevante follow-upduur	Een follow-upduur van 1 jaar is gewenst.
Studiedesign	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek is gewenst.

## 2 Resultaten

### 2.1 Omschrijving studies

#### 2.1.1 *Risankizumab*

De effectiviteit en veiligheid van risankizumab zijn onderzocht in twee fase 3, multicenter, dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde studies: de INSPIRE-inductiestudie en de COMMAND-onderhoudsstudie<sup>7</sup>.

In de inductiestudie INSPIRE werd risankizumab 1200 mg IV elke vier weken toegediend bij patiënten met matig tot ernstig actieve CU na eerder falen op een biological of JAK-remmer of intolerantie voor één of meer conventionele therapieën en/of geavanceerde therapieën. Er werden 975 patiënten 2:1 gerandomiseerd naar 1200 mg IV risankizumab (n=650) en IV-placebo (n=325). Behandeling werd toegediend op week 0, 4, en 8. In de risankizumabgroep waren 142 patiënten (43,7%) eerder gefaald op een TNF-alfaremmers, in de placebogroep waren dit 285 patiënten (43,8%). De primaire uitkomstmaat was klinische remissie na 12 weken op basis van de aangepaste Mayo-score. Secundaire uitkomstmaten waren onder andere klinische respons, endoscopische verbetering, en kwaliteit van leven.

In de onderhoudsstudie COMMAND werden patiënten die na IV-inductie met risankizumab respons hadden opnieuw gerandomiseerd naar subcutaan risankizumab 180 mg, 360 mg, of placebo, elke 8 weken toegediend gedurende 52 weken. Voor patiënten die waren gerandomiseerd naar placebo werd de rest van de studieduur aangemerkt als een onttrekkingsperiode voor risankizumab. In de groep die risankizumab 180 mg kreeg waren 123 patiënten (68,7%) eerder gefaald op een TNF-alfaremmers, bij risankizumab 360 mg waren dit er 128 (68,8%), en in de placebogroep 131 (71,6%). De primaire uitkomstmaat was klinische remissie na 52 weken op basis van de aangepaste Mayo-score. Secundaire uitkomstmaten waren onder andere klinische respons, endoscopische verbetering, en kwaliteit van leven.

#### 2.1.2 *Mirikizumab en vedolizumab*

De effectiviteit en veiligheid van mirikizumab zijn onderzocht in de LUCENT-1-inductiestudie en de LUCENT-2-onderhoudsstudie<sup>8</sup>. Beide studies waren gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter fase 3-studies. In LUCENT-1 had 36,3% van de gerandomiseerde patiënten eerder gefaald op een TNF-alfaremmers, in LUCENT-2 was dit 31,3% van de gerandomiseerde responders. De effectiviteit en veiligheid van vedolizumab zijn onderzocht in de gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter fase 3-GEMINI-studie<sup>9</sup>. Van de geïncludeerde patiënten had 41,0% eerder gefaald op een TNF-alfaremmers, van de gerandomiseerde responders was dit 32,4%.

Voor een uitgebreide omschrijving van LUCENT-1, LUCENT-2, en GEMINI wordt verwezen naar het advies van het Zorginstituut over mirikizumab voor de behandeling van CU<sup>4</sup>.

#### 2.1.3 *Netwerkmeta-analyse (NMA)*

In een recente NMA van Shehab et al. uit 2024 is de effectiviteit van biologicals en JAK-remmers voor de behandeling van matige tot ernstige CU onderzocht<sup>10</sup>. Gerandomiseerde fase-3-studies waarin vergeleken wordt met placebo of actieve vergelijkende behandeling werden geïncludeerd. De primaire uitkomstmaat was endoscopische verbetering. Secundaire uitkomstmaten waren klinische, endoscopische, en histologische remissie. Voor iedere uitkomstmaat werd de relatieve ranking berekend op basis van de SUCRA-score (surface under cumulative ranking), wat het percentage van de effectiviteit ten opzichte van de perfecte referentiewaarde weergeeft en tevens het percentage andere behandelingen dat slechter scoort. Een hogere SUCRA-score staat dus voor hogere vergelijkende effectiviteit. Voor risankizumab zijn INSPIRE en COMMAND meegenomen in de NMA, voor mirikizumab LUCENT-1 en LUCENT-2, en voor vedolizumab GEMINI.

### 2.1.4 *Vergelijkbaarheid studies*

INSPIRE/COMMAND, LUCENT, en GEMINI verschilden van elkaar op enkele studie- en patiëntkarakteristieken. De duur van de inductiefase was bij GEMINI 6 weken, terwijl dit bij INSPIRE en LUCENT-1 12 weken was. In INSPIRE/COMMAND en de LUCENT-studies was de uitkomstmaat klinische remissie gebaseerd op de aangepaste Mayo-score (schaal van 0-9) en in de GEMINI-studie op de totale Mayo-score (schaal van 0-12). In COMMAND waren meer patiënten geïncludeerd die faalden op een TNF-alfaremmers dan in de onderhoudsstudies van LUCENT en GEMINI.

## 2.2 **Gunstige effecten**

### 2.2.1 *Klinische remissie*

In Tabel 2 zijn de resultaten voor de klinische remissie in de gehele studiepopulaties van INSPIRE, COMMAND, LUCENT-1, LUCENT-2, en GEMINI weergegeven.

Tabel 2. Klinische remissie bij risankizumab, mirikizumab, en vedolizumab t.o.v. placebo<sup>7-9</sup>

	<b>Interventie</b>	<b>Placebo</b>	<b>Behandelverschil (95% BI)</b>
<b>Inductiefase</b>			
risankizumab (12 weken)	132/650 (20,3%)	20/325 (6,2%)	14,0% (10,0-18,0)
mirikizumab (12 weken)	210/868 (24,2%)	39/294 (13,3%)	11,1% (3,2-19,1)
vedolizumab (6 weken)	38/225 (16,9%)	8/149 (5,4%)	11,5% (4,7-18,3)
<b>Onderhoudsfase (52 weken)</b>			
risankizumab 180 mg	72/179 (40,2%)	46/183 (25,1%)	16,3% (6,1-26,6)
risankizumab 360 mg	70/186 (37,6%)	46/183 (25,1%)	14,2% (4,0-24,5)
mirikizumab	182/365 (49,9%)	45/179 (25,1%)	23,2% (15,2-31,2)
vedolizumab	51/122 (41,8%)	20/126 (15,9%)	26,1% (14,9-37,2)

BI, betrouwbaarheidsinterval

In de INSPIRE-inductiestudie behaalden in de subgroep patiënten die eerder gefaald hadden op geavanceerde therapie 11,4% van de patiënten in de risankizumab-arm en 4,3% patiënten in de placebo-arm klinische remissie. Dit geeft een behandelverschil van 7,2% (95% betrouwbaarheidsinterval [BI]; 2,6-11,8). In de onderhoudsstudie COMMAND behaalde in deze subgroep 36,6% van de patiënten die met risankizumab 180 mg werden behandeld, 29,5% van de patiënten die met risankizumab 360 mg werden behandeld en 23,2% van de placebo-arm patiënten klinische remissie. Het behandelverschil was respectievelijk 13,4% (95% BI; 2,6-24,2) en 6,3% (96% BI; -4,0-16,7).

In de LUCENT-1-studie behaalden in de subgroep patiënten die gefaald hadden op een TNF-alfaremmers 51 patiënten (15,7%) in de mirikizumab-arm en 9 patiënten (9,3%) in de placebo-arm klinische remissie. Het behandelverschil was 6,4%. Significantie en betrouwbaarheidsintervallen zijn niet gerapporteerd, maar op basis van de gepubliceerde forestplot was dit verschil niet statistisch significant. In LUCENT-2 behaalden in deze subgroep 52 patiënten (46,4%) in de mirikizumab-arm en 9 patiënten (15,5%) in de placebo-arm klinische remissie. Het behandelverschil was 30,9%. Op basis van de gepubliceerde forestplot was dit verschil statistisch significant.

In de GEMINI-studie zijn de resultaten voor klinische remissie in de subgroep die gefaald had op een TNF-alfaremmers alleen gerapporteerd voor de onderhoudsfase. Van de patiënten in de vedolizumab-arm behaalde 37,2% klinische remissie tegenover 5,3% van de patiënten in de placebo-arm. Het behandelverschil was 31,9% (95% BI; 15,8-48,0).

### 2.2.2 Endoscopisch herstel

In Tabel 4 zijn de resultaten weergegeven voor endoscopisch herstel in de gehele studiepopulaties van INSPIRE, COMMAND, LUCENT-1, LUCENT-2, en GEMINI. Endoscopisch herstel wordt gedefinieerd als een endoscopische subscore  $\leq 1$ . In INSPIRE, COMMAND, en de NMA heet dit endoscopic improvement, in LUCENT endoscopic remission, en in GEMINI mucosal healing.

Tabel 4. Endoscopisch herstel bij risankizumab, mirikizumab, en vedolizumab t.o.v. placebo<sup>7-9</sup>

	Interventie	Placebo	Behandelverschil (95% BI)
<b>Inductiefase</b>			
risankizumab (12 weken)	237/650 (36,5%)	39/325 (12,1%)	24,3% (19,3-29,4)
mirikizumab (12 weken)	315/868 (36,3%)	62/294 (21,1%)	15,4% (6,3-24,5)
vedolizumab (6 weken)	92/225 (40,9%)	37/149 (24,8%)	16,1% (6,4-25,9)
<b>Onderhoudsfase (52 weken)</b>			
risankizumab 180 mg	91/179 (50,8%)	58/183 (31,7%)	20,1% (9,2-30,9)
risankizumab 360 mg	90/186 (48,3%)	58/183 (31,7%)	17,4% (6,6-28,3)
mirikizumab	214/365 (58,6%)	52/179 (29,1%)	28,5% (20,2-36,8)
vedolizumab	63/122 (51,6%)	25/126 (19,8%)	32,0% (20,3-43,8)

In INSPIRE, COMMAND, LUCENT-1, LUCENT-2, en GEMINI zijn geen resultaten gerapporteerd voor endoscopisch herstel voor de subgroep patiënten die gefaald waren op een TNF-alfaremmers.

### 2.2.3 Kwaliteit van leven

In Tabel 5 zijn de resultaten voor de kwaliteit van leven gemeten met de Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) in de gehele studiepopulaties van INSPIRE, COMMAND, LUCENT-1, LUCENT-2, en GEMINI weergegeven.

Tabel 5. Verbetering in gemiddelde IBDQ-score bij risankizumab, mirikizumab, en vedolizumab t.o.v. placebo<sup>7, 11, 9</sup>

	Interventie	Placebo	Behandelverschil
<b>Inductiefase</b>			
risankizumab (12 weken)	42,6	24,3	18,3 (95% BI; 13,4-23,3)
mirikizumab (12 weken)	38,4	25,2	13,2
vedolizumab (6 weken)	niet gespecificeerd	niet gespecificeerd	niet gespecificeerd

### Onderhoudsfase (52 weken)

risankizumab 180 mg (52 weken)	52,6	35,0	17,5 (97,5% BI; 6,6-28,4)
risankizumab 360 mg (52 weken)	50,3	35,0	15,2 (97,5% BI; 3,7-26,8)
Mirikizumab (40 weken)	49,8	24,5	25,2
vedolizumab	niet gespecificeerd	niet gespecificeerd	niet gespecificeerd

BI, betrouwbaarheidsinterval; IBDQ, Inflammatory Bowel Disease Questionnaire

In INSPIRE, COMMAND, LUCENT-1, LUCENT-2, en GEMINI zijn geen resultaten gerapporteerd voor IBDQ-score voor de subgroep patiënten die gefaald hadden op een TNF-alfaremmers.

#### 2.2.4 NMA

In de NMA van Shehab et al. was risankizumab superieur aan de meeste geïncludeerde interventies in het *induceren* van klinische remissie, behalve upadacitinib. Upadacitinib had een SUCRA-score van 99,6% voor klinische remissie in de inductiebehandeling, gevolgd door risankizumab met 82,3%. Vedolizumab en mirikizumab scoorden lager, met SUCRA-scores van respectievelijk 45,7% en 32,6%. Voor de inductie van endoscopische verbetering had upadacitinib een SUCRA-score van 99,2% waarna risankizumab volgde met een score van 91,5%. Mirikizumab had een score van 64,6%, vedolizumab 32,2%.<sup>10</sup>

Risankizumab scoorde minder hoog op het *onderhouden* van klinische remissie (180 mg: 19,8; 360 mg: 14,3%) en endoscopische verbetering (180 mg: 43,0%; 360 mg: 28,8%). Vedolizumab scoorde hier respectievelijk 77,2% en 57,4. Mirikizumab had een score van 51,5% op het onderhouden van klinische remissie, de SUCRA-score voor endoscopische verbetering in de onderhoudsfase is niet gerapporteerd.<sup>10</sup>

Vergelijkbare resultaten werden gezien in de subgroep patiënten die niet eerder behandeld waren met een biological<sup>10</sup>.

## 2.3 Ongunstige effecten

De meest gemelde bijwerkingen in de samenvatting van de productkenmerken (summary of product characteristics, SmPC) van risankizumab waren infecties aan de bovenste luchtwegen (26,2%)<sup>1</sup>. In Tabel 5 zijn de zeer vaak en vaak voorkomende ongunstige effecten van risankizumab vergeleken met die van mirikizumab en vedolizumab.

Tabel 5. Ongunstige effecten van risankizumab vergeleken met mirikizumab en vedolizumab<sup>12-14</sup>

	risankizumab	mirikizumab	vedolizumab
Zeer vaak >10%	Bovensteluchtweginfectie.		Nasofaryngitis, hoofdpijn, gewrichtspijn
Vaak (1-10%)	Reacties op de injectieplaats. Tinea-infectie. Hoofdpijn. Jeuk. Vermoeidheid (waaronder ook asthenie, malaise). Huiduitslag, eczeem.	Bovensteluchtweginfectie. Artralgie. Hoofdpijn. Maculaire huiduitslag, (maculo-) papuleuze of jeukende huiduitslag. Injectieplaatsreacties.	Bovensteluchtweginfecties, <i>Clostridioides difficile</i> -infectie, bronchitis, gastro-enteritis, griep, herpes zoster. Paresthesie, hypertensie. Misselijkheid, dyspepsie, flatulentie, obstipatie, anale fissuur, anaal abces, abdominale distensie, aambeien, rectale hemorragie. Keelpijn, verstopte

		neus en hoesten. Huiduitslag, jeuk, eczeem, erytheem, acne, nachtzweeten. Spierspasmen, spierzwakte, pijn in de ledematen, vermoeidheid, rugpijn, koorts. Infusiegerelateerde asthenie en borstongemak. Reacties op de infusieplaats (waaronder pijn en irritatie), infusiegerelateerde reacties, injectieplaatsreactie (subcutane toediening),
--	--	---

ALAT, alanine-aminotransferase; ASAT, aspartaataminotransferase

### 2.3.1 Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

#### 2.3.1.1 Risankizumab

In de INSPIRE-inductiestudie hadden 15/651 (2,3%) patiënten in de risankizumab-arm en 33/324 (10,2%) patiënten in de placeboarm een ernstig ongunstig effect<sup>7</sup>. In het clinical study report (CSR) van INSPIRE is gerapporteerd dat dit bij 3 patiënten (0,5%) in de risankizumab-arm en bij 5 patiënten (1,5%) in de placeboarm mogelijk interventiegerelateerd was.

In de COMMAND-onderhoudsstudie hadden 10/193 (5,2%) patiënten in de 180 mg risankizumab-arm, 10/195 (5,1%) patiënten in de 360 mg risankizumab-arm en 16/196 (8,2%) patiënten in de placeboarm een ernstig ongunstig effect<sup>7</sup>. In het CSR van COMMAND is gerapporteerd dat dit bij 1 patiënt (0,5%) in de 180 mg risankizumab-arm en geen van de patiënten in de 360 mg risankizumab-arm en de placeboarm mogelijk interventiegerelateerd was.

#### 2.3.1.2 Mirikizumab

In de LUCENT-1-inductiestudie ervoeren 27/959 (2,8%) patiënten in de mirikizumab-arm en 17/321 (5,3%) patiënten in de placeboarm een ernstig ongunstig effect. In de LUCENT-2-onderhoudsstudie waren dit 13/389 patiënten (3,3%) in de mirikizumab-arm en 15/192 (7,8%) in de placeboarm. Er is niet gerapporteerd welk percentage van de ernstige ongunstige effecten interventiegerelateerd was.<sup>8</sup>

#### 2.3.1.3 Vedolizumab

In de inductiefase van GEMINI ervoeren 5/225 (2,2%) patiënten in de vedolizumab-arm en 10/149 (6,7%) patiënten in de placeboarm een ernstig ongunstig effect. In de onderhoudsfase waren dit 10/122 (8,2%) patiënten in de vedolizumab-arm en 20/126 (15,9%) patiënten in de placeboarm. Er is niet gerapporteerd welk percentage van de ernstige ongunstige effecten interventiegerelateerd was.<sup>9</sup>

### 2.3.2 Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

#### 2.3.2.1 Risankizumab

In de inductiestudie stakten 4/651 (0,6%) patiënten in de risankizumab-arm de behandeling wegens ongunstige effecten, ten opzichte van 12/324 (3,7%) in de placeboarm. In de onderhoudsstudie stakten 3/193 (1,6%) patiënten die risankizumab 180 mg kregen de behandeling wegens ongunstige effecten, tegenover 5/195 (2,6%) bij risankizumab 360 mg, en 3/196 (1,5%) in de placeboarm.<sup>7</sup>

### 2.3.2.2 *Mirikizumab*

In de inductiestudie stakten 15/959 (1,6%) patiënten in de mirikizumab-arm de behandeling wegens ongunstige effecten, ten opzichte van 23/231 (7,2%) in de placeboarm. In de onderhoudsstudie waren dit 6/389 (1,5%) patiënten in de mirikizumab-arm en 16/192 (8,3%) patiënten in de placeboarm.<sup>8</sup>

### 2.3.2.3 *Vedolizumab*

In de inductiefase stakten 4/225 (2,7%) patiënten in de vedolizumab-arm en geen van de patiënten in de placeboarm de behandeling. In de onderhoudsfase was dit respectievelijk 7/122 (5,7%) en 15/126 (11,9%).<sup>9</sup>

### 2.3.3 *Indirecte vergelijking*

Het bijwerkingenprofiel van risankizumab is vergelijkbaar met dat van mirikizumab en vedolizumab. Er lijken geen relevante verschillen in het optreden van ernstige ongunstige effecten en stakers als gevolg van ongunstige effecten te zijn.

## 3 Eindbeoordeling

### 3.1 Bespreking relevante aspecten

De effectiviteit en veiligheid van risankizumab zijn niet in een direct vergelijkende studie ten opzichte van mirikizumab of vedolizumab onderzocht. Om deze reden zijn in dit rapport de INSPIRE, COMMAND, LUCENT-1, LUCENT-2, en GEMINI-studies geïnccludeerd, waarin respectievelijk risankizumab, mirikizumab, en vedolizumab zijn vergeleken met placebo. Ook is een NMA van onder andere de geïnccludeerde studies in de beoordeling meegenomen.

Vergeleken met placebo zorgden risankizumab, mirikizumab, en vedolizumab voor een statistisch significante verbetering van klinische remissie en endoscopische verbetering in de inductie- en onderhoudsfase. De verbetering in klinische remissie gold zowel in de gehele studiepopulatie als in de voor de Nederlandse praktijk relevante subgroep die eerder gefaald had op geavanceerde therapie (risankizumab) of een TNF-alfaremmers (mirikizumab en vedolizumab). Alle drie de middelen behalen statistisch significante verbeteringen in IBDQ t.o.v. placebo in zowel de inductie- als onderhoudsfase.

Risankizumab lijkt effectiever dan mirikizumab en vedolizumab in de inductiefase, maar minder effectief dan de beide middelen in de onderhoudsfase. Over het algemeen wordt de werkzaamheid van risankizumab dus gelijk geacht aan die van mirikizumab en vedolizumab.

Het bijwerkingenprofiel van risankizumab is vergelijkbaar met dat van mirikizumab en vedolizumab. Er lijken geen relevante verschillen in het optreden van ernstige ongunstige effecten en stakers als gevolg van ongunstige effecten te zijn.

### 3.2 Eindconclusie

Het Zorginstituut concludeert dat risankizumab bij volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve CU die onvoldoende hebben gereageerd op, niet meer reageren op, of intolerant zijn voor een TNF-alfaremmers voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Risankizumab heeft daarbij een gelijke waarde ten opzichte van mirikizumab en vedolizumab.

### 3.3 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

#### 3.3.1 *Huidig*

##### IL-antagonisten

Ustekinumab is geregistreerd voor matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa bij volwassenen met onvoldoende respons op, of een contra-indicatie voor conventionele therapie of een biological. Het middel is (nog) niet opgenomen in de behandelrichtlijn.

#### 3.3.2 *Voorstel*

##### IL-antagonisten

Ustekinumab, mirikizumab, en risankizumab zijn geregistreerd voor matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa bij volwassenen met onvoldoende respons op, of een contra-indicatie voor conventionele therapie of een biological. Deze middelen zijn (nog) niet opgenomen in de behandelrichtlijn.

# Literatuur

1. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics (SmPC) risankizumab. 2024.
2. CCUVN. ECCO EFCCA Patiëntenrichtlijnen Colitis Ulcerosa. 2020.
3. NVMDL (2015). Richtlijn Inflammatoire darmziekten volwassenen. from [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/inflammatoire\\_darmziekten\\_volwassenen](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/inflammatoire_darmziekten_volwassenen).
4. Zorginstituut Nederland. Advies - vergoed mirikizumab (Omvoh®) voor de behandeling van colitis ulcerosa. 2024.
5. Burr NE, Gracie DJ, Black CJ, et al. Efficacy of biological therapies and small molecules in moderate to severe ulcerative colitis: systematic review and network meta-analysis. Gut 2021.
6. Panaccione R, Collins EB, Melmed GY, et al. Efficacy and Safety of Advanced Therapies for Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis at Induction and Maintenance: An Indirect Treatment Comparison Using Bayesian Network Meta-analysis. Crohns Colitis 360 2023; 5: otad009.
7. Louis E, Schreiber S, Panaccione R, et al. Risankizumab for Ulcerative Colitis: Two Randomized Clinical Trials. Jama 2024; 332: 881-97.
8. D'Haens G, Dubinsky M, Kobayashi T, et al. Mirikizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. N Engl J Med 2023; 388: 2444-55.
9. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2013; 369: 699-710.
10. Shehab M, Hassan A, Alrashed F, et al. Comparative Efficacy of Biologics and Small Molecule Therapies in Improving Patient-Reported Outcomes in Ulcerative Colitis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. Inflamm Bowel Dis 2024.
11. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) mirikizumab. 2023.
12. Zorginstituut Nederland. Mirikizumab. Farmacotherapeutisch Kompas. . 2024.
13. Zorginstituut Nederland. Risankizumab. Farmacotherapeutisch Kompas. . 2024.
14. Zorginstituut Nederland. Vedolizumab. Farmacotherapeutisch Kompas. . 2024.



# Budgetimpactanalyse van risankizumab Skyrizi® bij de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa (CU) die onvoldoende hebben gereageerd op, niet meer reageren op, of intolerant zijn voor een TNF-alfaremmers

Voor beoordeling in het kader van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen

# Colofon

Zaaknummer	2024023670
Volgnummer	2024036600
Contactpersoon	Dhr. dr. E. de Groot, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) edegroot@zinl.nl
Auteur(s)	mw. I.J. Buiten mw. R. Efe
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen
Fabrikant	Abbvie

# Inhoudsopgave

	<b>Colofon</b>	<b>2</b>
<b>1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>4</b>
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
<b>2</b>	<b>Uitgangspunten</b>	<b>6</b>
2.1	Aantal patiënten	6
2.2	Substitutie	7
2.3	Kosten per patiënt per jaar	7
2.3.1	Risankizumab	7
2.3.2	Mirikizumab	8
2.4	Aannames	9
<b>3</b>	<b>Budgetimpact</b>	<b>11</b>
<b>4</b>	<b>Conclusie</b>	<b>13</b>
<b>5</b>	<b>Referenties</b>	<b>14</b>

# 1 Inleiding

In dit rapport wordt de budgetimpact geraamd van opname van risankizumab (Skyrizi®) in het verzekerde pakket. Uitgangspunten voor deze budgetimpactanalyse (BIA) zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling. Er wordt alleen rekening gehouden met geneesmiddelenkosten. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget worden dus buiten beschouwing gelaten in de berekeningen.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat de behandeling een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling (zie het farmacotherapeutisch rapport). In augustus 2024 heeft het Zorginstituut mirikizumab (Omvoh®) beoordeeld.[1] Dit middel heeft precies dezelfde indicatie als risankizumab. In deze BIA wordt vaak gerefereerd naar de BIA van mirikizumab. Eventuele extra informatie is dan ook daarin te vinden.[1]

## 1.1 Geregistreerde indicatie

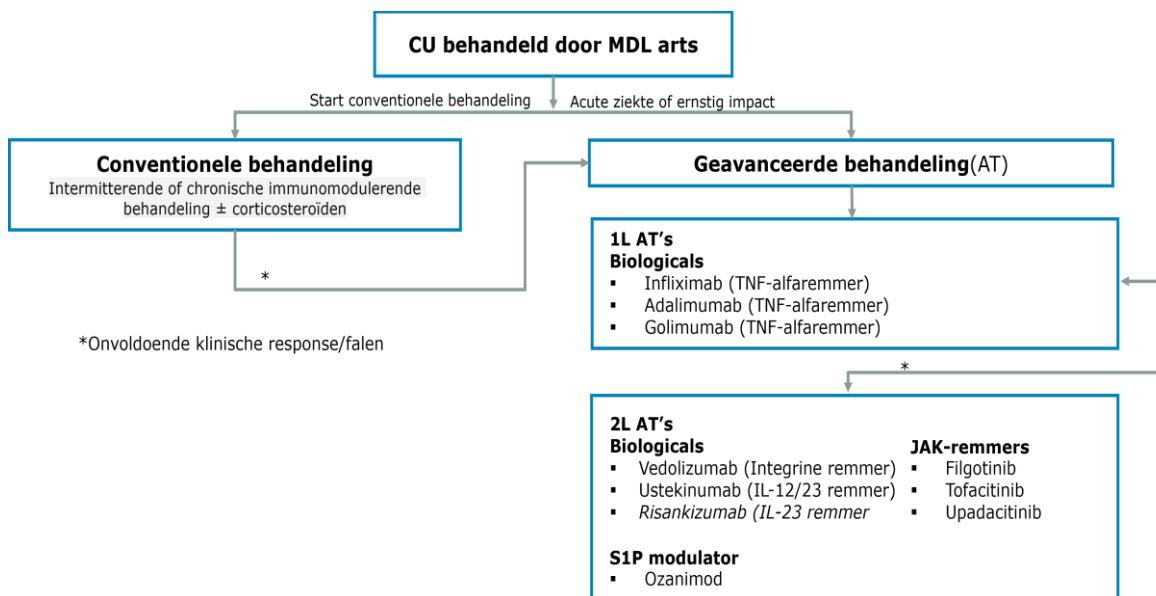
Risankizumab (Skyrizi®) is geregistreerd voor 'de behandeling van volwassen patiënten met matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa die onvoldoende hebben gereageerd op, niet meer reageren op of intolerant waren voor conventionele behandeling of een biologische behandeling'.[2]

## 1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Inflammatoire darmziekten, 'inflammatory Bowel Disease' (IBD), is een verzamelnaam voor chronisch inflammatoire darmziekten. Binnen IBD kunnen de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa (CU) als vaakst voorkomende varianten aangewezen worden. CU is een chronische ziekte waarbij sprake is van een relapsing-remitting verloop, wat betekent dat patiënten perioden van opvlamming van de ziekte afwisselen met perioden van remissie. De symptomen hangen af van de locatie, de uitgebreidheid, de ernst van de ontstekingen en het herstelvermogen van de darm. De symptomen waarmee CU zich kan manifesteren zijn diarree met of zonder bloedverlies, chronische pijn in de onderbuik, subacute pijn in de rechteronderbuik meestal met veranderingen van defecatie, plotselinge hevige aandrang voor ontlasting, gewichtsverlies en malaiseklachten of onverklaarbare anemie; bij kinderen: groeiachterstand.

Er bestaat geen behandeling die de oorzaak van CU wegneemt. Er bestaan wel geneesmiddelen die de acute ontstekingsverschijnselen afremmen of onderdrukken en die hernieuwde ziekteactiviteit, complicaties en darmoperaties kunnen voorkomen. Hiertoe behoren bijvoorbeeld mesalazine en/of de thiopurines. Een aanzienlijk deel van de patiënten met matig tot ernstig actieve CU reageert hier echter onvoldoende op en heeft dan een aanvullende behandeling nodig met een biological, of uiteindelijk een chirurgische behandeling met colectomie.

Volgens de commissie IBD van de NVMDL (hierna: de beroepgroep) krijgt risankizumab dezelfde plaats als vedolizumab, ustekinumab en de JAK-remmers (figlotinib, tofacitinib, upadacitinib).[3] Een overzicht van de behandelopties en de voorgestelde plaats van risankizumab wordt weergegeven in figuur 1 (aangeleverd figuur door de registratiehouder).



Figuur 1: behandelalgoritme colitis ulcerosa en voorgestelde plaats risankizumab (aangeleverd figuur door de registratiehouder)

## 2 Uitgangspunten

### 2.1 Aantal patiënten

In de BIA van mirikizumab heeft het Zorginstituut op basis van declaratiegegevens vastgesteld dat er in 2022 3.385 unieke gebruikers waren van alle geneesmiddelen die na TNF-alfa-remmers worden ingezet: ustekinumab, vedolizumab, tofacitinib, filgotinib, upadacitinib en ozanimod.[4] Het aantal gebruikers is de afgelopen jaren flink gestegen. Wanneer de gegevens uit de periode 2020-2022 worden bekeken, dan is er een stijging in het aantal patiënten te zien van gemiddeld 27% per jaar. Wanneer deze gemiddelde stijging wordt doorgetrokken naar jaar 1 van de BIA, uitgaande van een marktintroductie in 2024, komt dit neer op 5.460 potentiële gebruikers in jaar 1, 6.934 in jaar 2 en 8.806 in jaar 3.[1]

Al deze gebruikers komen potentieel in aanmerking voor risankizumab. Omdat er echter verschillende behandelopties zijn, zal risankizumab slechts een deel van deze markt innemen. Bij de plaatsbepaling van mirikizumab heeft de beroepsgroep ook een inschatting gedaan van de marktpenetratie. Volgens hen zal in het eerste jaar na marktintroductie ongeveer 5 à 10% van de patiënten mirikizumab gebruiken. In de jaren daarna zal dit iets oplopen.[1] In de BIA van mirikizumab is toen uitgegaan van 7,5% in het eerste jaar, 10% in het tweede jaar en 12,5% in het derde jaar. Het Zorginstituut neemt in deze BIA aan dat risankizumab de helft van deze marktpenetratie zal overnemen. In het eerste jaar zal dus 3,75% starten met risankizumab. In het tweede jaar gaat dit om 5% en in het derde jaar om 6,25%.

Naast de marktverdeling zullen niet alle patiënten die starten met risankizumab de behandeling afmaken. Wanneer er geen respons is op een behandeling met risankizumab zullen deze patiënten de behandeling staken. Dat een deel van de patiënten de behandeling dient te staken wordt ook genoemd in de SmPC van risankizumab: "Behandeling met risankizumab moet worden stopgezet bij patiënten die geen aantoonbaar therapeutisch voordeel laten zien na de verlengde inductiebehandeling in week 24." [2] Op basis van de EPAR van risankizumab, bleek dat na 12 weken 64,3% van de patiënten respondeerde op de behandeling.[2] Het is niet bekend hoe veel patiënten respons hadden na in totaal 24 weken, maar na 52 weken is de respons nagenoeg hetzelfde als na 12 weken. Om deze reden wordt aangenomen dat de totale respons na 24 weken nog steeds 64,3% is voor risankizumab. Van de non-responders op week 12 die een verlengde inductiebehandeling van nog eens 12 weken kregen met een dosis van 360mg per 8 weken, had 57,1% een respons na 24 weken. Er wordt in deze BIA vanuit gegaan dat alle patiënten met een klinische respons doorgaan met de behandeling, en de overige patiënten de behandeling staken.

Concluderend is het totale percentage patiënten dat doorgaat met behandeling 84,7% (64,3% + (35,7%\*57,1%)).

Een overzicht van het totaal aantal geschatte patiënten die jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met risankizumab is weergegeven in Tabel 1 hieronder. Tijdens de consultatiefase is de beroepsgroep gevraagd naar de schatting van het aantal patiënten. De beroepsgroep heeft in de reactie aangegeven dat het exacte aantal patiënten dat risankizumab zal gebruiken lastig te zeggen is, omdat bijv. ook vedolizumab een gevestigde plek heeft in deze omschreven groep, en derhalve het geschatte aantal patiënten in 1 jaar aan de hoge kant lijkt te zijn.

Tabel 1. Geschatte aantal patiënten met colitis ulcerosa dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met risankizumab

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Potentieel N patiënten	5.460	6.934	8.806
Na marktpenetratie (respectievelijk 3,75%, 5%, 6,25%)	205	347	550
Starters	205	173	230
Waarvan responders op week 12 (64,3%)	132	111	148
waarvan verlate responders op week 24 (35,7%*57,1%)	42	35	47
waarvan non-responders op week 24 (35,7%*42,9%)	31	27	35
Voortgezette behandeling	0	173*	320
Totaal aantal patiënten met 24 weken behandeling	31	27	35
Totaal aantal patiënten met heel jaar behandeling – 1 <sup>e</sup> jaar	173	147	195
Totaal aantal patiënten met heel jaar behandeling – voortgezette behandeling	0	173	320

\*Rekenvoorbeeld: dit zijn de directe responders (132) en verlate responders (42) uit jaar 1, wijkt af wegens afronding.

## 2.2 Substitutie

In de BIA van mirikizumab werd vanuit pragmatisch oogpunt alleen gekeken naar substitutie van de meest voorgeschreven middelen: vedolizumab en ustekinumab. Uit de resultaten van de BIA van mirikizumab bleek dat de kosten per patiënt per jaar van mirikizumab gelijk zijn aan vedoluzimab en ustekinumab. De budgetimpact bedroeg €0,-. In deze BIA worden alle drie de middelen (mirikizumab, vedolizumab en ustekinumab) meegenomen als substituerende behandelingen. Vervolgens is er vanuit pragmatisch oogpunt voor gekozen om voor het berekenen van de substitutiekosten alleen te kijken naar de kosten van mirikizumab (in de BIA van mirikizumab is immers geconcludeerd dat de kosten van dat middel vergelijkbaar zijn aan de kosten van vedolizumab en ustekinumab).

In de BIA van mirikizumab werd tevens benadrukt dat er mogelijk biosimilars op de markt komen van ustekinumab voor de indicatie colitis ulcerosa. In dat geval zal de budgetimpact hoger liggen dan €0,-. Omdat het niet te voorspellen is of deze biosimilars daadwerkelijk op de markt komen en het niet duidelijk is wat de prijs hiervan is, wordt hier niet mee doorgerekend in deze BIA.

## 2.3 Kosten per patiënt per jaar

### 2.3.1 Risankizumab

Behandeling van CU met risankizumab kent twee fasen. De eerste fase is een inductiefase waarin gedurende 8 weken een dosis van 1200mg (2x600mg) risankizumab intraveneus wordt toegediend op week 0, week 4 en week 8. Wanneer de patiënt hier voldoende response heeft, wordt dit gevolgd door 180 mg eenmaal per 8 weken, vanaf week 12. Wanneer de patiënt onvoldoende respons heeft bereikt op week 12, wordt de behandeling gevolgd met 360 mg eenmaal per 8 weken. Wanneer na 24 weken nog steeds geen response is bereikt, dient de patiënt te stoppen met behandeling. [2] Risankizumab heeft in alle verpakkingen dezelfde

vraagprijs. Een overzicht van de verschillende verpakkingen en de AIP per verpakking wordt weergegeven in Tabel 2.

Tabel 2. Geneesmiddelen kosten risankizumab

	Verpakkingen	AIP per verpakking
Risankizumab 600 mg	1 Flacon	€ 2.312
Risankizumab 180mg*	1 pen	€ 2.312
Risankizumab 360mg	1 pen	€ 2.312

\*Volgens de website van het farmacotherapeutisch kompas, is de 180 mg injectievloeistof in een patroon in Nederland niet in de handel. De prijs van de 180mg variant is dan ook gebaseerd op de informatie van de registratiehouder.

In Tabel 3 worden de kosten per patiënt per jaar weergegeven. Voor de inductie fase van 8 weken is in totaal 3 keer 2x600mg benodigd. De totale kosten in deze fase bedragen €13.872 (2\*3\*€2.312). Vervolgens vindt vanaf week 12 van het startjaar de onderhoudsbehandeling plaats. Afhankelijk van de respons is dit 1 keer per 8 weken 180mg of 360mg. In het startjaar zijn dit nog 5 toedieningen, wat neerkomt op €11.560 per patiënt (5\*€2.312). In totaal bedragen de kosten per patiënt in het startjaar €25.432 (€13.872 + €11.560). In de opvolgende onderhoudsjaren vinden gemiddeld 6,5 toedieningen plaats. Dit komt neer op totale kosten van €15.028 per patiënt per jaar (6,5 \* €2.312). Voor non-responders (stakers) op week 24 gelden de volgende kosten: €13.872 + 2\*€2.312 = €18.496.

Tabel 3. Kosten per patiënt per jaar voor toepassing van risankizumab

	Dosering	Aantal Doseringen	Gemiddelde kosten per patiënt
<b>Kosten startjaar</b>			
Inductiebehandeling (IV)	1200mg IV, week 0, 4 en 8	6 (2x 600mg per toediening)	€13.872
Onderhoudsdosering (SC)	180mg of 360mg 1x per 8 weken (Week 12 t/m week 52)	6	€13.872
<b>Totale kosten risankizumab startjaar</b>			<b>€25.432</b>
<b>Totale kosten onderhoudsjaar</b>	180mg of 360mg 1x per 8 weken	6,5	<b>€15.028</b>
<b>Totale kosten voor non-responder (24 weken behandeling)</b>	1200 mg IV, week 0, 4 en 8, gevolgd door 360 mg op week 12 en 20	8	<b>€18.496</b>

IV = intraveneus, SC = subcutaan

### 2.3.2 Mirikizumab

De behandeling met mirikizumab begint met een inductiefase van 12 weken waarin de patiënt elke 4 weken een intraveneuze toediening krijgt. Wanneer de patiënt onvoldoende response behaalt na 12 weken kan deze inductiefase met 12 weken verlengd worden. Wanneer de patiënt voldoende response behaalt wordt er gestart met een 4-wekelijkse onderhoudsbehandeling. Deze onderhoudsbehandeling is middels subcutane toediening.

Mirikizumab is beschikbaar in twee vormen:

- Mirikizumab 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie. Elke injectieflacon bevat 300 mg mirikizumab in 15 ml (20 mg/ml) oplossing. De apotheekinkoopprijs (AIP) hiervan is €1.134,29.
- Mirikizumab 100 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit of pen. Elke spuit of pen bevat 100 mg mirikizumab in 1 ml oplossing. De AIP hiervan is €1.134,29 voor een verpakking met twee spuiten of pennen.

Mirikizumab 300 mg concentraat voor oplossing mag alleen worden gebruikt voor de inductiedosering. Elke 4 weken is er één injectieflacon nodig. Hierna worden (elke 4 weken) twee voorgevulde spuiten/pennen van 100 mg mirikizumab gebruikt voor de onderhoudsdosering. Tijdens de inductiefase en de onderhoudsfase zijn de kosten gelijk: €1.134,29 per 4 weken.

De kosten voor alleen de inductiebehandeling van 12 weken bedragen: €3.402,87.  
De kosten voor een aanvullende 12-weeken durende inductiefase bedragen eveneens: €3.402,87.

De totale kosten voor een heel jaar behandeling bedragen: **€14.745,77**. Het maakt daarbij niet uit of de patiënt een verlengde inductiebehandeling heeft gehad of niet.

Voor patiënten die als non-responders worden geclassificeerd, is aangenomen dat ze 24 weken behandeld worden, waarvan de kosten in totaal €6.805,74 bedragen. Een overzicht van de kosten is gegeven in Tabel 4 hieronder.

Tot slot wordt er uitgegaan van 100% therapietrouw en wordt er geen rekening gehouden met het eigen risico of eigen bijdragen.

Tabel 4. Kosten per patiënt voor toepassing van mirikizumab bij colitis ulcerosa

mirikizumab	
Dosering tijdens inductiefase (12 weken)	1 flacon van 300mg per 4 weken
Dosering tijdens onderhoudsfase	2 spuiten/pennen van 100mg per 4 weken
Inkoopkosten per flacon van 300mg	€1.134,29
Inkoopkosten per 2 spuiten/pennen met 100mg	€1.134,29
<b>Totale kosten per jaar voor responder</b>	<b>€14.745,77</b>
<b>Totale kosten per jaar voor non-responder (24 weken behandeling)</b>	<b>€6.805,74</b>

Er wordt in deze BIA geen rekening gehouden met het eigen risico en/of eigen bijdragen.

## 2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Het totale aantal patiënten dat in aanmerking komt voor risankizumab stijgt per jaar met 27%.

- De marktpenetratie bedraagt: 3,75%, 5%, en 6,25% in respectievelijk jaar 1, 2 en 3 na marktintroductie.
- Alle patiënten die onvoldoende reageren op de inductiebehandeling krijgen een verlengde inductiebehandeling.
- Het percentage non-responders van risankizumab op week 24 is gelijk aan het percentage non-responders op week 12.
- Non-responders staken de behandeling na 24 weken, dit geldt voor zowel risankizumab als de substitutiebehandeling.
- De therapietrouw is 100%.

## 3 Budgetimpact

In Tabel 5 staat een overzicht van het macrokostenbeslag en de totale budgetimpact wanneer risankizumab aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie matig tot ernstige actieve colitis ulcerosa

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelenkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen daarbuiten zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Het macrokostenbeslag van risankizumab bedraagt **€ 4.973.112** in jaar 1, **€ 6.837.740** in jaar 2 en **€ 10.415.560** in jaar 3. Rekening houdend met substitutie, bedraagt de budgetimpact **€ 2.211.116** in jaar 1, **€ 1.935.339** in jaar 2 en **€ 2.583.288** in jaar 3.

Tabel 5. Raming van de totale kosten van de toevoeging van risankizumab aan het behandelarsenaal voor colitis ulcerosa

	Aantal patienten	Kosten risankizumab	Kosten mirikizumab	Budgetimpact
<b>Jaar 1</b>				
Responders	173	€4.399.736	€2.551.018	€2.211.116
Non-responders	31	€573.376	€210.978	
Totaal jaar 1		€4.973.112	€2.761.996	
<b>Jaar 2</b>				
Responders	147	€3.738.504	€2.167.628	€1.935.339
Non-responders	27	€499.392	€183.755	
Voortgezette behandeling – jaar 1	173	€2.599.844	€2.551.018	
Totaal jaar 2		€6.837.740	€4.902.401	
<b>Jaar 3</b>				
Responders	195	€4.959.240	€2.875.425	€2.583.288
Non-responders	35	€647.360	€238.201	
Voortgezette behandeling – jaar 1 en jaar 2	320	€4.808.960	€4.718.646	
Totaal jaar 3		€10.415.560	€7.832.272	

## 4 Conclusie

Naar verwachting zullen er in het derde jaar 550 patiënten met matig tot ernstige actieve colitis ulcerosa gebruik gaan maken van risankizumab. De kosten per patiënt per jaar voor risankizumab bedragen voor responders €25.432 in het startjaar en €15.028 in het onderhoudsjaar. De kosten voor non-responders (24 weken behandeling) bedragen €18.496. De kosten per responderende patiënt per jaar van de vergelijkende behandelingen bedragen €14.746 (per behandeling). De kosten voor non-responders van de vergelijkende behandelingen bedragen €6.805,74 (24 weken).

In jaar 3 bedraagt het macrokostenbeslag van risankizumab €10,4 miljoen. Wanneer er rekening wordt gehouden met substitutie van de vergelijkende behandelingen, leidt opname van risankizumab in het pakket tot meerkosten van €2,6 miljoen in jaar 3 van de BIA. Dit wordt gedreven door het prijsverschil tussen risankizumab en de vergelijkende behandelingen.

Er bestaat met name onzekerheid over het aantal patiënten dat uiteindelijk behandeld zal gaan worden met risankizumab. Zoals eerder vermeld heeft de beroepsgroep aangegeven dat het lastig te schatten is, maar dat het geschatte aantal patiënten in 1 jaar aan de hoge kant lijkt te zijn. Bovendien zou de beschikbaarheid van biosimilars van ustekinumab nog voor een verschuiving in het behandellandschap kunnen zorgen. Zoals eerder vermeld zijn de kosten van de vergelijkende behandeling gebaseerd op de kosten per patiënt per jaar van mirikizumab. De kosten van mirikizumab zijn gebruikt voor de kosten van alle 3 de vergelijkende behandelingen (mirikizumab, ustekinumab en vedolizumab), aangezien de kosten per patiënt per jaar op basis van lijstprijzen van mirikizumab vergelijkbaar zijn met de middelen die nu het meest worden voorgeschreven: ustekinumab en vedolizumab. De budgetimpact van mirikizumab ten opzichte van ustekinumab en vedolizumab was dan ook €0 op basis van lijstprijzen. Indien de lijstprijs van deze biosimilars veel lager ligt dan de lijstprijs van mirikizumab dan volgt hieruit dat mirikizumab geen budget neutraal alternatief biedt voor de behandeling met ustekinumab, maar toch voor meerkosten zorgt. Gezien de verschillende onzekere factoren kan het Zorginstituut hier op dit moment echter geen inschatting van maken.

## 5 Referenties

1. ZIN. *Advies - vergoed mirikizumab (Omvoh®) voor de behandeling van colitis ulcerosa*. 2024; Available from: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2024/08/07/pakketadvies-mirikizumab-omvoh#:~:text=Zorginstituut%20Nederland%20heeft%20de%20minister%20van%20Volksgezondheid,%20Welzijn>.
2. EMA, *EPAR risankizumab (Skyrizi)*. 2023.
3. NVMDL, *Statement beroepsgroep risankizumab ten opzichte van vedolizumab, ustekinumab en JAK-remmers*. 2024.
4. *Declaratiedata zorgverzekeraars (via Zorginstituut Nederland)*.
5. D'Haens, G., et al., *Mirikizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis*. *N Engl J Med*, 2023. **388**(26): p. 2444-2455.